UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1971 N° 45

LA METHEMOGLOBINÉMIE AU COURS DE LA PREMIERE ENFANCE

(A propos de 10 observations)

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en mars 1971

par

Jean-Bernard MAZÉ

Membres du Jury

MM. SOREL ..... *Président*
BOUISSOU .....
MONTASTRUC ..... *Assesseurs*
DALOUS .....
ROCHICCIOLI ..... *Suppléant*

IMPRIMERIE DUPORTÉ
TOULOUSE

LA METHEMOGLOBINÉMIE AU COURS DE LA PREMIERE ENFANCE

(A propos de 10 observations)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0069

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1971 N° 45

LA METHEMOGLOBINÉMIE AU COURS DE LA PREMIERE ENFANCE

(A propos de 10 observations)

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en mars 1971

par

Jean-Bernard MAZÉ

Membres du Jury

MM. SOREL ..... *Président*
BOUISSOU .....
MONTASTRUC ..... *Assesseurs*
DALOUS .....
ROCHICCIOLI ..... *Suppléant*

IMPRIMERIE DUPORTÉ
TOULOUSE

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne - TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES MEDICALES

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE..... MM. **Lareng.**
1er VICE-PRESIDENT. . . . . **Mathis.**
DIRECTEUR DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES MEDICALES. . . . . **Monnier.**
TOULOUSE-PURPAN
DIRECTEUR DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES MEDICALES. . . . . **Enjalbert.**
TOULOUSE-RANGUEIL
DOYENS HONORAIRES ..... MM. **Lazorthes, Gorse, Calvet,**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. **Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bugnard, Vincent, Morel, Bouisset, Calmettes, Thomas, Lagrot, Dulucq.**

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM. **Dardenne.**
Clinique médicale Sud	**Gadrat.**
Clinique chirurgicale	**Ficat.**
Clinique chirurgicale A et gynécologie.	**Poulhès.**
Clinique chirurgicale B et du cancer	**Grimoud.**
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	**Pasquié.**
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	**Rieunau.**
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	**Enjalbert**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	**Bazex.**
Clinique des maladies des voies urinaires	**Lhez.**
Clinique des maladies infectieuses	**Armengaud Max.**
Clinique médicale infantile et puériculture	**Sorel.**
Clinique médicale de la première enfance	**Bardier.**
Clinique de neuro-chirurgie ...	**Lazortes G.**
Clinique neurologique et psychiatrique	**Géraud.**
Clinique obstétricale	**Pontonnier.**
Clinique odonto-stomatologique	**Cadenat.**
Clinique ophtalmologique	**N...**
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	**Calvet.**
Clinique de pneumo-phtisiologie	**Delaude.**
Clinique rhumatologique	**Ruffié René.**
Accouchement et obstétricie sociale	**Monrozies.**
Anatomie	**Bastide.**
Anatomie pathologique	**Fabre Jacques.**
Anesthésie et réanimation.....	**Lareng.**
Bactériologie et virologie	Mme **Enjalbert.**
Biophysique médicale A	MM. **Auvergnat.**
Biophysique médicale B	**Bru.**
Chimie biologique	**Valdiguié Paul.**
Electro-radiologie	**Marquès.**
Embryologie générale	**Broussy Jean.**
Hématologie	**Ruffié Jacques.**
Histologie	**Bimes.**
Hydrologie thérapeutique et climatologie	**N...**
Cardiologie clinique et expérimentale.	**N...**
Hygiène et médecine sociale ..	**Monnier.**
Immunologie.	**Ducos.**
Médecine légale et médecine du travail	**Planques.**
Pathologie chirurgicale	**Dambrin.**
Pathologie générale et médecine expérimentale	**Sendrail.**
Pathologie médicale	**Ribaut.**
Physiologie	**Laporte Yves.**
Physiologie appliquée et pharmacologie	**Baïsset.**
Sémiologie et clinique médicale	**Laporte Jacques.**
Thérapeutique	**Darnaud.**

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et embryologie.....	MM. **Guilhem.**
Anatomie pathologique	**Bouissou**
Biochimie médicale	**Douste-Blazy.**
Histologie et embryologie	**Planel.**
Oto-rhino-laryngologie	**Claux.**
Pathologie médicale	**Boulard.**
Physiologie	**Montastruc.**
Physiologie	**Bessou.**
Physique médicale	**Commanay.**
Pneumo-phtisiologie	**Migueres.**

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M. **Fabre Jean.**
Bactériologie, Parasitologie, virologie.	Mme **Lareng M.-B.**
Biochimie médicale	**Valdiguié Pierre.**
Chirurgie générale	**Gédéon.**
Chirurgie générale	**Sarrazin.**
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	**Eschapasse.**
Electro-radiologie	**Pons.**
Electro-radiologie	**Roulleau.**
Médecine générale et thérapeutique	**Bollinelli.**
Ophtalmologie	**Déodati.**
Pédiatrie	**Dalous.**
Neurochirurgie	**Espagno Jacques.**
Médecine générale et thérapeutique	**Suc.**
Pédiatrie	**Régnier.**
Médecine générale	**Ribet.**

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM. **Estrade.**
Médecine générale et thérapeutique	**Bès.**
Pathologie expérimentale	**Gleizes.**
Médecine générale.	**Arlet J.**
Dermatologie, Vénéréologie. . .	**Dupré.**
Thérapeutique.	**Denard.**
Physiologie.	**Géral J.-Pierre.**
Cardiologie.	**Bounhoure.**
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie.....	**Salvador M.**
Radiologie.	**Combes P.**
Pneumo-phtisiologie.	**Albarède J.-L.**
Pédiatrie génétique médicale..	**Rochiccioli P.**
Chirurgie générale.	**Escat J.**
Chirurgie générale.	**Costagliola**
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive.	**Utheza Guy**
Urologie.	**Pontonnier F.**
Histologie, Embryologie. Cytogénétique.	**Soleilhavoup**
Biophysique.	**Guiraud R.**
Physiologie.	**Pagés Bernard**
Parasitologie.	**Larrouy**
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang.	**Bierme R.**
Anatomie et organogénèse....	**Juskiewenski S.**
Médecine interne.	**Fédou Robert.**
Médecine générale	**Rascol.**

AGREGES

Médecine générale	MM. **Calazel.**
Médecine générale	**Le Tallec.**
Chirurgie générale	**Gaubert.**
Médecine légale	**Grèzes-Rueff.**
Neurologie et psychiatrie	**Gayral.**
Ophtalmologie	**Bec.**

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM. **Souquet.**
Pathologie chirurgicale	**Dieulafé.**
Obstétrique	**Espagno Guy**

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie. . . . . M. **Laboucarie.**

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Général de l'Université : M. **Prineau J.-P.**

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et Puériculture
Médecin des Hôpitaux

Vous avez accueilli ce travail avec bienveillance. Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU

Professeur à titre personnel d'Anatomie Pathologique.

Nous avons toujours apprécié la clarté de votre enseignement.

Puissiez-vous trouver ici l'expression de notre très respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONTASTRUC

Professeur à titre personnel de Physiologie.

Au cours de nos études, vous nous avez prodigué un enseignement clair et vivant.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS

Professeur sans chaire de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Nous avons bénéficié de l'étendue de vos connaissances au cours de notre passage dans vos Services.

Nous vous remercions de siéger à notre jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ROCHICCIOLI

Maître de Conférences Agrégé de Pédiatrie Génétique Médicale
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes très honorés de votre présence à notre jury de thèse.

AU DOCTEUR P. BARTHE

Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux.

Vous nous avez suggéré ce travail. Nous avons profité de vos connaissances théoriques et pratiques.

Nous tenons à vous en remercier.

AU DOCTEUR H. VERGNES

Chef du Département d'Enzymologie.

Nous vous exprimons nos vifs remerciements pour l'aide que vous nous avez apportée.

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

La méthémoglobine est un pigment dérivé de l'hémoglobine qui, du fait de sa structure, est incapable d'assurer le transport de l'oxygène.

Son accumulation trop importante dans le sang détermine la méthémoglobinémie ou méthémoglobinocytémie (le pigment restant intra-globulaire).

Au cours de ces dernières années, d'assez nombreux cas de cette affection sont apparus et, à propos de 10 observations recueillies dans le Service des maladies de la première enfance du Professeur Bardier, il nous a paru intéressant d'évoquer cette maladie qui pose encore de nombreux problèmes étiopathogéniques.

Après un rappel historique, seront exposées les 10 observations, puis, à l'occasion de l'étude biochimique, étiologique, clinique et biologique de la maladie, nous essayerons d'établir un lien entre ces observations et celles décrites dans la littérature et d'en tirer quelques conclusions.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

Le premier cas de méthémoglobinémie est rapporté en 1844 par François [71] devant l'Académie Royale Belge de Médecine. Il s'agit vraisemblablement d'une méthémoglobinémie congénitale, mais aucun examen ne confirme cette hypothèse.

En 1886, Rayner décrit une cyanose par aniline chez 17 nourrissons de crèche et ainsi ouvre la voie des *méthémoglobinémies acquises.*

En 1887, Lépine et Muller pensent que les anilides sont, de même que l'aniline, des produits méthémoglobinisants; Bokai reproduit bien la cyanose chez le lapin, mais ne retrouve pas de méthémoglobine; Young et Wilson montrent le rôle nocif du dérivé d'oxydation : le para-amido-phénol.

En 1889, Tordeus [171] publie une observation de cyanose par absorption de nitrates.

En 1902, Stokvis [167], puis Talma [170], décrivent la cyanose autotoxique entérogène, qu'ils attribuent à la résorption de substances oxydantes au cours de troubles digestifs.

En 1930, Litarczek [121] à Bucarest, publie un cas de méthémoglobinémie congénitale dont il ne peut prouver la nature exacte; c'est en 1932, qu'un pas plus important est fait avec Dieckman qui identifie par spectroscopie une méthémoglobinémie remontant à la naissance chez un adulte. Il soupçonne alors la présence de substances oxydantes dans le plasma; puis Lian [120], en 1939, note que le plasma de ses patients n'oxyde pas les hématies des sujets normaux et pense qu'il existe une résistance anormale à la réduction; enfin, Gibson [82], en 1947, démontre la carence en diaphorase érythrocytaire et identifie ainsi *la méthémoglobinémie congénitale récessive.*

Le premier cas de méthémoglobinémie acquise par eau de puits est décrit par Schwartz et Rector en 1940, qui ne peuvent en expliquer la cause. C'est Comly [55], en 1945, qui montre que les nitrates retrouvés dans l'eau sont à l'origine de cette intoxication;

mais c'est à Ferrant [65], en 1946, que nous devons les études en langue française les plus complètes sur les méthémoglobinémies par eau de puits.

A partir de 1947, Codounis [48, 49, 50, 51, 52, 53] réunit un grand nombre de méthémoglobinémies dominantes en faisant des études dans les montagnes de l'Eubée et du Péléponèse.

1948 marque une date importante : Horlein et Weber [100], étudiant une méthémoglobinémie dominante, mettent en évidence un spectre anormal de méthémoglobine, arrivent à montrer que l'anomalie porte sur la globine et définissent ainsi le *deuxième type de méthémoglobinémie congénitale*; puis Gerald et Heller étudient la séquence des acides aminés de cette globine et trouvent qu'il y a remplacement d'un acide aminé normal voisin de l'hème par un mutant à fonction acide.

En 1955, Singer [162] donne le nom d'hémoglobine M à l'hémoglobine étudiée par Horlein.

En 1957, Gerald [77] isole l'hémoglobine M : il s'aperçoit que une moitié de la molécule réagit avec le cyanure et prévoit ainsi que la mutation n'affecte qu'un type de chaîne.

Huennekens [101], étudiant les méthémoglobinémies congénitales récessives, montre la possibilité de déficit enzymatique autre que la diaphorase.

En 1959, Scott [156] dose quantitativement la diaphorase grâce à sa propriété de décolorer le dichloroindophénol.

En 1961, Townes et Lowell [173] suspectent une troisième forme de méthémoglobinémie congénitale à transmission dominante où l'électrophorèse de l'hémoglobine et les enzymes érythrocytaires ne sont pas perturbées.

En 1965, Sinios [163] décrit plusieurs méthémoglobinémies par ingestion d'épinards.

Actuellement on distingue donc trois grands types de méthémoglobinémies :

— les méthémoglobinémies acquises.

— les méthémoglobinémies congénitales par déficit enzymatique;

— les méthémoglobinémies congénitales par anomalie de la globine;

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

L'enfant Valérie S..., âgée de 1 mois et demi, entre dans le Service le 23 novembre 1966 pour une cyanose apparue brutalement depuis 48 heures.

Antécédents

L'enfant naît à terme; son poids est de 3,200 kg. Pas de cyanose à la naissance.

La période néo-natale est uniquement marquée par quelques vomissements et régurgitations post-prandiaux qui cessent rapidement.

Développement psycho-moteur normal.

Alimentation au sein pendant huit jours, puis lait sec partiellement écrémé.

Histoire de la maladie

Le 13 novembre 1966, l'enfant présente un état diarrhéique; celui-ci est alors traité par soupe de carottes préparée avec de l'eau de ville.

Les parents rapportent que le 19 novembre 1966, Valérie aurait eu une crise convulsive très brève.

Le 21 novembre 1966, une cyanose localisée principalement au visage est observée par la famille, mais les conditions exactes d'apparition ne sont pas précisées.

Le 23 novembre 1966, la malade est adressée dans le Service.

Examen clinique

A l'entrée, l'enfant pèse 4,200 kg. Son état général est bon et contraste avec une cyanose bleu grisâtre prédominante au niveau des lèvres, du front, des narines, des extrémités et accentuée par les cris. Aucun signe de déshydratation n'est décelé.

Le bilan cardiaque montre une tachycardie modérée, des bruits du cœur normalement perçus, un électrocardiogramme normal, une silhouette cardiaque normale avec gros thymus à l'examen radiologique. Ces éléments permettent d'éliminer à priori une cardiopathie congénitale.

L'appareil pulmonaire est normal en dehors d'un certain degré d'hypoflot pulmonaire à l'examen radiologique.

L'examen neurologique est normal. Aucune autre atteinte n'est décelée.

Devant le bilan négatif, le taux de méthémoglobine est recherché et s'avère supérieur à la normale : 10 % (normale inférieure ou égale à 2 %).

Examens biologiques

La formule et numération montrent une anémie modérée avec baisse du taux d'hémoglobine.

Globules rouges : 3 250 000.
Hémoglobine : 62 %.
Valeur globulaire : 0,95.

Globules blancs : 4 800	Polynucléaires neutrophiles	24
	» éosinophiles	3
	» basophiles	1
	Lymphocytes	63
	Monocytes	8
	Histio-monocytes	1

La coproculture révèle la présence d'une culture assez peu abondante de colibacilles non agglutinables du type *Citobacter* et quelques *entérocoques*.

Culot urinaire normal.

Prélèvement de gorge négatif.

Traitement et évolution

Essentiellement oxygénothérapie faite dès l'entrée. Le deuxième jour d'hospitalisation, la cyanose a disparu et ne réapparaît pas dans les jours suivants. Le taux de méthémoglobine s'abaisse à moins de 1 % le 26 novembre 1966.

La malade quitte le Service le 29 novembre 1966 en très bon état général.

Enquête étiologique

Quatre éléments permettent à priori d'écarter une méthémoglobinémie congénitale :

1° Absence de cyanose à la naissance.

2° Enquête familiale ne retrouvant pas d'autres états de cyanose de l'enfance ou de l'adulte.

3° Brutalité de la cyanose.

4° Disparition rapide et totale de la cyanose, sans réapparition au cours de l'hospitalisation; mais il n'a pas été possible de pratiquer d'autres examens complémentaires (enzymes érythrocytaires, hémoglobine fœtale, hémoglobine anormale).

Parmi les causes acquises de méthémoglobinémie (médicamenteuses, industrielles, alimentaires...), trois peuvent être mises en cause :

1° L'eau de ville.

2° Les carottes utilisées quelques jours avant l'apparition de la cyanose, mais aucune recherche chimique n'a pu être entreprise.

3° L'action nitrifiante des germes intestinaux.

En résumé

Cyanose d'apparition brutale chez un enfant de 1 mois et demi.

Diagnostic de méthémoglobinémie acquise.

Traitement par oxygène.

Trois causes sont suspectées mais non confirmées :

— eau de ville,

— carottes,

— germes intestinaux.

OBSERVATION N° 2

Philippe P..., âgé de 1 mois, est hospitalisé le 30 janvier 1969 pour une hypothermie et une importante hypotonie apparues depuis 48 heures.

Antécédents

Grossesse normale.

A la naissance : poids 3,100 kg, cri immédiat, pas de cyanose.

Développement psycho-moteur bon.

Alimentation par lait sec partiellement écrémé; quelques difficultés de prise alimentaire depuis la naissance sans retentissement grave.

Histoire de la maladie

Depuis le 28 janvier 1969, l'enfant est hypotonique, somnolent, hypothermique; il prend mal ses biberons; mais aucun vomissement, aucune diarrhée ne sont observés.

Le 30 janvier 1969, son état ne s'améliorant pas, Philippe est hospitalisé.

A l'entrée, il pèse 3,400 kg, périmètre crânien et taille sont normaux. La température est de 35,1°C; il est somnolent, sans mouvement actif.

L'examen neurologique, en dehors de l'hypotonie globale très prononcée, est négatif; électro-encéphalogramme et radio du crâne sont normaux; liquide céphalo-rachidien normal, ainsi que les dosages de l'aldolase et de la créatine kinase, ce qui écarte une atteinte musculaire.

Le deuxième jour d'hospitalisation, l'enfant présente des selles liquides et il est noté en même temps un teint grisâtre. Celui-ci évolue deux jours plus tard vers une cyanose gris ardoisé franche.

Examen clinique

Le bilan cardiaque est négatif; il n'existe pas de souffle, pas de tachycardie, la silhouette cardiaque est normale sur le télé-cœur. Seul existe un bloc incomplet de branche droit sur l'électrocardiogramme.

L'examen pulmonaire est de même normal.

Le diagnostic de cardiopathie congénitale ne pouvant être retenu, on pense alors à la possibilité d'une méthémoglobinémie. Celle-ci est confirmée par l'étude spectrophotométrique de la méthémoglobine dans le sang : 15,2 % de méthémoglobine.

Examens biologiques

Formule et numération :

Globules rouges : 4 950 000.

Hémoglobine : 94 %.

Valeur globulaire : 0,95.

Globules blancs : 9 000	Polynucléaires neutrophiles	20
	» éosinophiles	3
	» basophiles	0
	Lymphocytes	64
	Monocytes	1
	Plasmocytes	1
	Histio-monocytes	1

Bilans électrolytiques sanguin et urinaire normaux.

Bilan phospho-calcique { Ca = 96 mg/l ; P = 62 mg/l ; Phosphatases alcalines = 47 U.I.

Culot urinaire non altéré.

Gazométrie peu perturbée {

pH = 7,41		
Pression partielle de Co_2....	29,5	mmHg
Pression partielle d'O_2.....	86	mmHg
Saturation en O_2.....	96,2	%
Réserve alcaline.....	47,7	vol.

Coproculture de début : flore banale d'*Escherichia coli* non agglutinables plus quelques *Klebsciella friedlander*.

Prélèvement de gorge négatif.

Traitement et évolution

Aucun traitement spécifique de la méthémoglobinémie n'est institué; l'enfant est réchauffé et traité pour la gastro-entérite.

Le 6 février 1969, Philippe présente un spasme du larynx qui nécessite un traitement par gardénal pendant une dizaine de jours et qui correspond à la phase où la cyanose est la plus intense. Le taux de méthémoglobinémie redescend à 14,2 % le 28 février, puis à 3,3 % le 3 mars 1969. La cyanose diminue rapidement en quelques jours, de même que l'hypotonie.

Cependant, le 3 mars et le 13 mars 1969, Philippe présente une gastro-entérite sévère à *Escherichia coli* à 111 B4, sans réapparition de la cyanose.

Par la suite, la courbe pondérale est ascendante et l'enfant quitte le Service le 3 mai 1969; il pèse alors 4,400 kg.

Enquête étiologique

Elle permet d'éliminer une méthémoglobinémie congénitale :

— Les parents ne sont pas consanguins; pas d'autre état de cyanose connu dans la famille; Philippe a une sœur en bonne santé.

— Dosage de la N.A.D.H. méthémoglobine réductase (méthode de Hegesh) : 3,4 u (normale: 2,2 à 3,8 u).

— L'électrophorèse sur gel d'amidon de l'hémoglobine ne montre pas d'hémoglobine anormale. Le taux d'hémoglobine fœtale est normal pour l'âge.

— Le glucose 6 phosphate déshydrogénase n'a pu être dosé.

Il peut s'agir d'une méthémoglobinémie transitoire ou acquise par gastro-entérite, mais celle-ci a été concomitante à la cyanose, alors que d'habitude elle la précède et lors des deux autres épisodes diarrhéiques la cyanose n'est pas réapparue.

L'enquête ne retrouve pas de prise de médicaments méthémoglobinisants connus à domicile ou dans le Service au début de l'hospitalisation.

Aucun toxique exogène non médicamenteux, aucune origine alimentaire ne peuvent être mis en cause.

En résumé

Enfant de 1 mois hospitalisé pour hypothermie et hypotonie.

Cyanose apparue secondairement en même temps qu'un état diarrhéique.

Diagnostic de méthémoglobinémie transitoire ou acquise par germes nitritogènes.

Pas de traitement spécifique.

OBSERVATION N° 3

Amar Z..., né le 23 février 1969, est hospitalisé le 9 avril 1969 pour un souffle systolique accompagné d'une cyanose importante apparus depuis un jour.

Antécédents

Il semble que cet enfant soit un faux jumeau, mais les rapports avec les parents étant très difficiles, il est impossible d'obtenir d'autres précisions sur la grossesse et la période néo-natale.

Histoire de la maladie

L'enfant est placé dans une pouponnière où il est observé le 8 avril 1969 une coloration anormale et perçu un souffle, ce qui motive l'hospitalisation.

Examen clinique

On est en présence d'un enfant de 3,990 kg, sans fièvre, présentant une cyanose gris bleuté qui prédomine au niveau des lèvres et surtout aux extrémités.

A l'examen cardiaque est perçu un souffle systolique, de faible intensité, mésocardiaque, irradiant très peu vers le précordium, sans

modification des bruits. Les artères périphériques sont bien perçues. La tension artérielle est normale; il n'existe pas de signes d'insuffisance cardiaque, pas de tachycardie, pas d'hippocratisme digital. Un bloc de branche droit partiel est noté sur l'électrocardiogramme. La radiographie thoracique montre une silhouette cardiaque sensiblement augmentée de volume.

Le bilan pulmonaire montre uniquement une polypnée.

L'examen neurologique est négatif.

Aucun autre signe clinique n'est observé.

Deux diagnostics sont alors évoqués :

— Une cardiopathie congénitale cyanogène.

— Une méthémoglobinémie confirmée :

- par l'étude spectroscopique de l'hémoglobine : taux de méthémoglobine = 58 % du pigment total;
- par ponction veineuse qui retire un sang marron caractéristique.

Examens biologiques

Formule et numération sanguine montrent une leucocytose.

Globules rouges : 4 050 000.

Hémoglobine : 74 %.

Valeur globulaire : 0,91.

Globules blancs : 15 000	Polynucléaires neutrophiles	37
	» éosinophiles	3
	» basophiles	0
	Lymphocytes	39
	Monocytes	20
	Plasmocytes	1

Culot urinaire négatif.

Bilans électrolytiques sanguin et urinaire normaux.

Prélèvement de gorge banal : Klebsciella et streptocoque.

Un bilan phospho-calcique perturbé

Ca = 64 mg/l.
P = 66 mg/l.
Phosphatases alcalines = 65 U.I.

Coproculture : quelques entérobactéries aérogènes, *Klebsciella friedlander,* très rares entérocoques.

Gazométrie perturbée

pH = 7,38	
Pression partielle de Co_2	33 mmHg
Pression partielle d'O_2	72 mmHg
Saturation en O_2	93,2 %
Réserve alcaline	45,5 vol.

Traitement et évolution

Amar a reçu de la larascorbine intraveineuse (2 ml × 2/jour) pendant deux jours, puis 500 mg per os pendant les quatre jours suivants. Dès le premier jour de traitement, la cyanose régresse; le taux de méthémoglobine est de 18 % au bout de deux jours de traitement, puis de 2,5 % le troisième jour.

En outre, l'enfant a reçu de la calcamine (7 gouttes par jour), du calcium (2 g pendant 4 jours, puis 1 g). La pression partielle d'O_2 n'est revenue que lentement à la normale. La cyanose n'est jamais réapparue en cours d'hospitalisation; Amar a pu sortir le 23-4-1969.

Enquête étiologique

Elle permet d'éliminer une méthémoglobinémie congénitale dominante puisque l'étude électrophorétique de l'hémoglobine ne retrouve pas d'hémoglobine anormale.

Une méthémoglobinémie congénitale par déficit enzymatique ne peut être totalement rejetée (N.A.D.H. méthémoglobine réductase, glucose 6 phosphate déshydrogénase n'ayant pu être dosés), mais la brutalité de la cyanose, l'efficacité rapide du traitement et la non réapparition de la cyanose font évoquer davantage une méthémoglobinémie acquise favorisée d'ailleurs par un haut taux d'hémoglobine fœtale. Néanmoins aucune cause n'a pu être retrouvée (antalgique, antithermique, anesthésique, produits industriels méthémoglobinisants, colorants...).

En résumé

Apparition chez un enfant d'un mois et demi d'une cyanose importante associée à un souffle systolique.

Diagnostic de méthémoglobinémie vraisemblablement acquise mais sans étiologie précise.

Possibilité de cardiopathie congénitale non vérifiable actuellement.

Traitement par larascorbine.

OBSERVATION N° 4

L'enfant Patrick V..., né le 16 septembre 1969, est hospitalisé le 26 septembre 1969 pour retard staturo-pondéral.

Antécédents

Durée de la grossesse : 8 mois. A la naissance, faible poids : 2,300 kg; pas de cyanose.

Alimentation par lait sec, sucré.

Histoire de la maladie

Patrick entre dans le Service le 26 septembre 1969, il présente alors un retard staturo-pondéral :

- poids : 2,140 kg;
- taille : 44,5 cm (— 6 cm);
- périmètre crânien : 31 cm (— 4 cm).

L'examen général est négatif.

Le 3 octobre 1969, l'enfant présente une crise de cyanose avec pose respiratoire qui disparaît rapidement après oxygénothérapie.

Examen clinique

Mais le 4 octobre 1969, Patrick présente à nouveau une cyanose avec une respiration irrégulière, des mouvements incoordonnés et une hypertonie.

L'examen ne montre aucun autre signe neurologique, aucun signe cardiaque ni pulmonaire. Le taux de méthémoglobine recherché est supérieur à la normale = 17 %.

Examens complémentaires du 4 octobre 1969

Formule et numération sanguine montrent une légère anémie.

Globules rouges : 4 050 000.

Valeur globulaire : 0,99.

Hémoglobine : 80 %.

Globules blancs : 19 000	Polynucléaires neutrophiles	40
	» éosinophiles	6
	» basophiles	0
	Lymphocytes	80
	Monocytes	4

Le bilan électrolytique sanguin montre une hyponatrémie avec tendance à l'hyperkaliémie, Na = 131 mEq/l, K = 5,3 mEq/l.

Le bilan électrolytique urinaire et le culot urinaire sont normaux.

Le bilan phospho-calcique est satisfaisant.

Le liquide céphalo-rachidien présente une réaction cellulaire notable :

58,4 cellules { 65 % de polynucléaires / 35 % de lymphocytes

sans altération des autres constantes.

La pression partielle d'O_2 est un peu diminuée : 75 mmHg.

Coproculture : flore banale.

Traitement et évolution

Le 4 octobre 1969, le jeune malade est oxygéné et reçoit 250 mg de vitamine C intraveineuse. En quelques jours, la cyanose disparaît; le taux de méthémoglobine s'abaisse à 1,01 % le 11 octobre 1969. La pression partielle d'O_2 se normalise le 5 octobre 1969.

Par la suite, le 20 octobre 1969, Patrick présente des troubles électrolytiques importants avec hyponatrémie: Na = 102, en rapport avec un épisode diarrhéique et guéris en même temps que celui-ci.

Le 3 novembre 1969, l'enfant présente à nouveau un déséquilibre hydroélectrique avec hyperkaliémie (5,5 mEq/l), abaissement de la réserve alcaline (33,9 vol.), hyperazotémie (0,52) et culot urinaire perturbé. L'urographie intraveineuse est normale, mais la cystographie montre un reflux vésico-urétéral bilatéral.

L'enfant quitte le Service le 30 décembre 1969 avec un traitement désinfectant urinaire; il pèse 3,650 kg.

Il est hospitalisé pour bilan du 2 février au 22 février 1970, il accuse toujours un retard staturo-pondéral, un retard psychomoteur, mais il n'y a plus de reflux vésico-urétéral.

La cyanose apparue en début de la première hospitalisation n'est jamais réapparue par la suite.

Enquête étiologique

Différents éléments permettent d'éliminer une méthémoglobinémie congénitale :

— Absence d'hémoglobine anormale.

— Taux de diaphorase normal : 2,44 U. (normal : 2-4 U.).

— Activité enzymatique du glucose 6 phosphate déshydrogénase normale.

Parmi les causes acquises de méthémoglobinémie, aucune prise alimentaire suspecte n'est retrouvée, aucun médicament donné en

cours d'hospitalisation n'est méthémoglobinisant; il n'y a pas eu de diarrhée avant ou pendant la cyanose; l'infection urinaire peut être mise difficilement en cause puisqu'elle est survenue très longtemps après la cyanose, ou bien s'agissait-il d'une infection latente ?

En fait, il semble que l'enfant présente une méthémoglobinémie transitoire favorisée par la prématurité et l'état hypotrophique.

En résumé

Méthémoglobinémie vraisemblablement transitoire chez un enfant de trois semaines, prématuré, hypotrophique, présentant un retard staturo-pondéral et porteur d'une infection urinaire avec reflux vésico-urétéral transitoire.

Traitement par vitamine C.

OBSERVATION N° 5

Christophe M..., né le 13 octobre 1969, entre dans le Service le 27 octobre 1969 pour une diarrhée importante avec vomissements ayant débuté ce jour.

Antécédents

Grossesse normale; à la naissance : utilisation de spatules, poids : 2,700 kg, cri immédiat, pas de cyanose.

Alimentation au sein pendant trois jours, puis lait en poudre demi-écrémé; difficulté de prise alimentaire depuis la naissance, avec faible prise de poids.

Ictère physiologique du 4e au 8e jour.

Histoire de la maladie

Le 27 octobre 1969, Christophe est hospitalisé; il pèse 2,210 kg, il est hypotrophique et présente un état de déshydratation aiguë : pli cutané, sécheresse de la bouche, niveaux liquides..., mais aussi une cyanose péri-buccale très discrète. Le reste du bilan est négatif. La coproculture montre la présence d'*Escherichia coli* toxiques 111 B 4; une réhydratation dirigée est alors entreprise.

Après une courte amélioration, il apparaît de nouveau à deux reprises, du 31 octobre au 2 novembre et du 11 novembre au 14 novembre 1969, un syndrome diarrhéique avec quelques vomis-

sements. Les coproculture faites montrent la présence de quelques *Escherichia coli* 111 B 4 et des *Klebsciella friedlander.*

De plus, Christophe présente une acidose hyperchlorémique persistante avec perturbation du culot urinaire, mais l'urographie intraveineuse et la cystographie sont normales.

Durant toute cette période, le malade a, de façon irrégulière, une très légère cyanose péri-buccale.

Dans la nuit du 8 au 9 novembre 1969, l'enfant présente un état de choc transitoire, avec faciès grisâtre, cerne occulaire et cyanose.

Examen clinique

Le 17 novembre 1969, à l'occasion d'une prise alimentaire, il est noté un teint franchement ardoisé, accentué par les cris; le seul signe accompagnateur est la tachycardie. Il n'y a aucun autre signe cardiaque, respiratoire ou neurologique.

La ponction veineuse ramenant un sang marron et la recherche du taux de méthémoglobine : 15 %, apportent le diagnostic.

Examens complémentaires du 17 novembre 1969

Formule et numération montrent une anémie :

Globules rouges : 3 550 000.

Hémoglobine : 69 %.

Valeur globulaire : 0,97.

Globules blancs : 10 000	Polynucléaires neutrophiles	44
	» éosinophiles	12
	» basophiles	0
	Lymphocytes	34
	Monocytes	10

Gazométrie peu perturbée	pH = 7,49	
	Pression partielle de Co_2	28 mmHg
	Pression partielle d'O_2	74 mmHg
	Saturation en O_2	95,5 %
	Réserve alcaline	23 vol.

Bilans électrolytiques sanguin et urinaire normaux.

Culot urinaire normal.

Traitement et évolution

Christophe reçoit, le 17 novembre 1969, 2 cc de bleu de méthylène intraveineux et une ampoule de vitamine C. Le 18 novembre 1969, il reçoit encore une ampoule de vitamine C; la couleur des téguments redevient normale, le taux de méthémoglobine s'abaisse à 1,79 %;

son état général est très amélioré. Le taux globulaire remonte à 4 450 000 et le malade peut sortir le 20 novembre 1969. Son poids est de 2,940 kg. Par la suite, Christophe sera rehospitalisé en février et mars pour hypocalcémie et déshydratation, mais la cyanose ne réapparaîtra pas.

Enquête étiologique

La survenue d'une cyanose après un épisode diarrhéique très long fait évoquer une méthémoglobinémie acquise pour laquelle on suspecte des germes intestinaux nitritogènes. Aucun produit toxique ne peut être mis en cause, les médicaments absorbés pendant l'hospitalisation ne sont pas méthémoglobinisants. L'étude de la diaphorase et de l'hémoglobine n'a pas été faite.

En résumé

Cyanose chez un enfant de 15 jours, apparue au cours d'un état diarrhéique prolongé.

Diagnostic de méthémoglobinémie. Suspicion d'une origine acquise par germes intestinaux.

Traitement efficace par vitamine C + bleu de méthylène.

OBSERVATION N° 6

Stéphane A..., né le 2 octobre 1969, est hospitalisé le 7 novembre 1969 pour troubles respiratoires associés à une cyanose très importante.

Antécédents

Grossesse normale.

A la naissance, poids : 3,700 kg, cri immédiat, pas de cyanose.

Alimentation par lait sec partiellement écrémé.

Ictère physiologique de brève durée.

Développement psychosomatique normal.

Le 10 octobre 1969, première hospitalisation à l'âge de 8 jours pour déshydratation aiguë; au cours de cette hospitalisation, le malade présente un épisode convulsif bref auquel on ne peut rattacher aucune cause précise.

Histoire de la maladie

Depuis la fin de la première hospitalisation (le 21 octobre 1969), Stéphane présente des états diarrhéiques assez courts, mais qui

nécessitent néanmoins un traitement par antibiotiques à visée digestive et soupe de carottes préparée avec de l'eau de robinet.

Le vendredi 7 novembre, au moment de la toilette, l'enfant présente des troubles respiratoires: dyspnée, agitation, état congestif du visage, qui régressent spontanément. Ce même jour, à midi, l'enfant devient pâle et il est noté une cyanose des lèvres qui s'intensifie de minute en minute. Stéphane est alors adressé dans le Service.

Examen clinique

A l'entrée, le jeune malade est apyrétique et pèse 3,960 kg; il présente une cyanose bleue grisâtre très intense associée à une polypnée. Ces deux signes majeurs contrastent avec un examen clinique strictement normal; il n'existe en effet aucun trouble respiratoire, aucun signe neurologique, aucune atteinte cardiaque; radio thoracique et électrocardiogramme sont normaux. L'hypothèse d'une méthémoglobinémie est alors posée et confirmée par la ponction veineuse qui ramène un sang chocolat caractéristique et par un taux de méthémoglobine bien supérieur à la normale: *41* %.

Examens complémentaires

Formule et numération montrent une anémie et une leucocytose.

Globules rouges : 3 400 000.

Hémoglobine : 67 %.

Valeur globulaire : 0,99.

Hématocrite : 30 %.

Globules blancs : 15 600.

Le bilan électrolytique sanguin montre :

— une hyperkaliémie transitoire..... 7 mEq/l,

— une hyperchlorémie..... 106 mEq/l.

Bilan électrolytique urinaire normal.

Gaz du sang perturbés :

— pH = 7,19.

— Pression partielle d'O_2..... 62 mmHg.

— Pression partielle de Co_2..... 27 mmHg.

— Saturation en O_2..... 84 %.

— Réserve alcaline..... 27,3 vol.

Coproculture : flore banale d'*Escherichia coli* non agglutinables, de *Klebsciella friedlander* et d'*entérocoques*.

Traitement et évolution

Stéphane reçoit le premier jour de la larascorbine : 300 mg et du bleu de méthylène : 2/10e cc/kg. Dans les minutes qui suivent l'injection, l'enfant se recolore.

Le 8 novembre 1969, la cyanose a totalement disparu, le taux de méthémoglobine s'abaisse de jour en jour : 5,70 % le 12, 1,6 % le 17, mais l'enfant est toujours pâle; l'anémie persiste encore quelques jours malgré deux transfusions de sang le 12 et le 19 novembre 1969; le 21, il est noté une crise réticulocytaire (taux des réticulocytes : 17 000) et le 28 le capital globulaire est restauré.

Devant la tendance à l'acidose hyperchlorémique, une urographie intraveineuse et une cystographie sont faites, mais les deux examens sont normaux.

Par la suite, la courbe de poids est satisfaisante, l'enfant quitte le Service le 2 décembre 1969 sans que la cyanose réapparaisse, il pèse alors 4,580 kg.

Enquête étiologique

Elle permet d'éliminer :

— *d'une part*, une méthémoglobinémie par hémoglobinose :
  - pas d'hémoglobine anormale à l'électrophorèse de l'hémoglobine,
  - grande efficacité du traitement;

— *d'autre part*, une méthémoglobinémie par déficit enzymatique :
  - taux de la N.A.D.H. méthémoglobine réductase normale : 3 U.I.

Il s'agit donc d'une méthémoglobinémie acquise, dont on peut suspecter l'origine intestinale; les nombreux états diarrhéiques de l'enfant, ayant précédé la deuxième hospitalisation, ont favorisé la pullulation de germes intestinaux vraisemblablement nitritogènes.

Le taux des ions nitrates recherché dans l'eau et les carottes utilisés à domicile n'est pas toxique :

— 7 mg/l pour l'eau,
— 36 gamma/100 g pour les carottes.

Le taux des ions nitrites étant nul; aucune autre substance méthémoglobinisante ne peut être mise en cause.

En résumé

Méthémoglobinémie acquise chez un enfant de 1 mois ayant présenté dans les semaines précédent l'hospitalisation un état diarrhéique prolongé : bacilles intestinaux nitritogènes suspectés.

Traitement par vitamine C + bleu de méthylène très rapidement efficace.

OBSERVATION N° 7

L'enfant Sandrine M..., née le 12 décembre 1969, est hospitalisée le 23 janvier 1970 pour une cyanose apparue après un épisode diarrhéique.

Antécédents

Grossesse normale.

A la naissance, poids : 2,900 kg, utilisation de spatules, cri immédiat, pas de cyanose.

Période néo-natale bonne, développement psycho-moteur normal.

Alimentation par lait maternisé.

Histoire de la maladie

Le 17 janvier 1970, Sandrine présente un état diarrhéique qui persiste quelques jours et nécessite dès le 20 janvier un traitement par Péni-Coli, Coliphilus, Humatin et carottes.

La diarrhée cesse le 22 janvier et, ce même jour, la maman s'aperçoit que l'enfant présente une cyanose péri-buccale sans troubles associés.

Le 23 janvier, après le biberon de 10 h, l'enfant présente des signes de détresse respiratoire, avec cyanose importante; elle est alors hospitalisée.

Examen clinique

A l'entrée, l'enfant pèse 3,700 kg, sa température est de 36,7°C, périmètre crânien et taille sont normaux pour l'âge, elle présente une cyanose prédominante aux lèvres et aux extrémités.

Le bilan cardio-vasculaire, en dehors d'une tachycardie, est négatif; bruits du cœur bien perçus, pas de souffle, pouls périphériques perçus, électrocardiogramme normal, radio thoracique satisfaisante.

L'examen pulmonaire ne révèle qu'une polypnée.

Le bilan neurologique et les autres examens sont normaux, aucune étiologie cardiaque, pulmonaire ou neurologique ne pouvant expliquer cette cyanose, la possibilité d'une méthémoglobinémie est évoquée et affirmée : la ponction veineuse ramène un sang très foncé, chocolat, le taux de méthémoglobine est très élevé : 47 %.

Examens complémentaires

Il existe une anémie importante et une lymphocytose.

Globules rouges : 2 500 000.

Hémoglobine : 50 %.

Valeur globulaire : 1.

Globules blancs : 8 400	Polynucléaires neutrophiles	12
	» éosinophiles	1
	» basophiles	0
	Lymphocytes	78
	Monocytes	7
	Plasmocytes	2
	Erythroblastes acidophiles	1

Recherche de sang négative dans les selles.

Bilan électrolytique sanguin : hyponatrémie transitoire.

— Urée : 0,10 g/l.
— Na : 128 mEq/l.
— K : 5,1 mEq/l.
— Cl : 97 mEq/l.
— Réserve alcaline : 46,6 vol.
— Protéines : 73 g/l.
— Hématocrite : 49 %.

Bilan électrolytique et culot urinaires normaux.

Gaz du sang très perturbés :

— pH = 7,30.
— Pression partielle de Co_2 ..... 43 mmHg.
— Pression partielle d'O_2 ..... 41 mmHg.
— Saturation en O_2 ..... 67 %.
— Réserve alcaline ..... 44,5 vol.

Prélèvement de gorge : quelques bacilles coliformes et streptocoques α banaux.

Coproculture : culture peu abondante d'entérocoques.

Traitement et évolution

Dès le premier jour d'hospitalisation, la malade reçoit du bleu de méthylène intraveineux (1/2 ampoule) qui a un effet très rapide puisque deux heures après l'injection, la cyanose régresse et que la pression partielle d'O_2 augmente : 198 mmHg. Sandrine reçoit aussi de la larascorbine intraveineuse (1 ampoule par jour) pendant trois jours.

Le 24 janvier 1970, la cyanose a totalement disparu; la méthémoglobinémie régresse : 3,6 %. Seule persiste une anémie qui nécessite deux transfusions de sang pour restaurer un nombre de globules rouges à 4 550 000 (28 janvier).

Le 30 janvier, l'enfant quitte le Service. Son poids est de 3,880 kg, son état général est très bon.

Enquête étiologique

L'enquête familiale négative, la brutalité de la cyanose, l'efficacité du traitement, l'amélioration très rapide de la cyanose et du taux de méthémoglobine, l'absence d'hémoglobine anormale, permettent d'éliminer une méthémoglobinémie congénitale (le taux de diaphorase n'a pu être étudié) et de s'orienter vers une méthémoglobinémie acquise.

Les médicaments pris lors de l'épisode diarrhéique ne sont pas, à notre connaissance, méthémoglobinisants, aucune autre substance méthémoglobinisante ne peut être mise en cause. Seules les carottes utilisées avant l'hospitalisation et surtout l'état diarrhéique lui-même avec multiplication de germes nitritogènes peuvent être suspectés.

En résumé

Cyanose brutale chez une enfant de un mois après un épisode diarrhéique : méthémoglobinémie acquise, bacilles nitritogènes intestinaux suspectés.

Traitement par bleu de méthylène et vitamine C. Régression très rapide de la cyanose.

OBSERVATION N° 8

Pascal J..., né le 7 janvier 1970, est hospitalisé le 16 février 1970 pour troubles respiratoires avec cyanose très importante d'installation récente, associés à un syndrome diarrhéique au long cours.

Antécédents

Grossesse normale; à la naissance, poids : 2,780 kg, cri immédiat, pas de cyanose.

Ictère physiologique d'une durée de trois jours.

Alimentation par lait sec sucré.

Hospitalisé une première fois du 28 janvier au 6 février 1970 pour un syndrome diarrhéique.

Histoire de la maladie

Depuis la fin de la première hospitalisation, le transit digestif du jeune malade n'est jamais redevenu complètement normal; un état diarrhéique intermittent avec vomissements existe depuis le 6 février 1970.

Le 16 février, à la suite d'un vomissement, Pascal présente des troubles respiratoires à type de dyspnée associés à une cyanose importante; il est alors hospitalisé.

Examen clinique

A l'entrée, Pascal pèse 3,680 kg, sa température est de 37°C, son état général est mauvais, il présente une cyanose intense généralisée avec état de choc. Il n'existe pas de signes de déshydratation extracellulaire, mais quelques niveaux liquides sont notés sur la radiographie abdominale sans préparation.

L'examen cardiovasculaire montre uniquement une tachycardie, mais pas de souffle, pas de signes électrocardiographiques ou radiologiques.

A l'examen pulmonaire, il existe une polypnée avec léger tirage, sans signes radiologiques.

Le bilan neurologique est strictement normal. Le reste du bilan clinique est négatif.

Aucune cause neurologique, pulmonaire ou cardiaque ne pouvant expliquer cette cyanose, la brutalité et la gravité de celle-ci font suspecter une méthémoglobinémie confirmée par la ponction veineuse qui ramène un sang brun, marron, typique et par un taux de méthémoglobine dans le sang supérieur à la normale : *28,3* %.

Examens complémentaires

Formule et numération montrent une anémie avec abaissement du taux d'hémoglobine.

Globules rouges : 3 050 000.

Hémoglobine : 60 %.

Valeur globulaire : 0,99.

Globules blancs : 6 000	Polynucléaires neutrophiles	45
	» éosinophiles	0
	» basophiles	0
	Lymphocytes	51
	Monocytes	2
	Plasmocytes	1
	Myélocytes neutro	1
	Erythroblastes acidophiles	2

Plaquettes : 230 000.

Les gaz du sang sont un peu modifiés :

— pH = 7,36.
— Pression partielle de Co_2 ..... 35 mmHg.
— Pression partielle d'O_2 ..... 63 mmHg.
— Saturation en O_2 ..... 89 %.
— Réserve alcaline ..... 44,5 vol.

Prélèvement de gorge négatif.

Coproculture : flore banale de *Klebsciella friedlander* et d'*entérocoques*.

Bilan électrolytique sanguin sensiblement normal avec hyperchlorémie transitoire.

Bilan électrolytique et culot urinaires normaux.

Bilan phospho-calcique satisfaisant.

Traitement et évolution

En même temps qu'un traitement spécifique de choc, le malade reçoit par voie veineuse du bleu de méthylène à 1 % (1/2 ampoule) et deux fois 2 ml de larascorbine à trois heures d'intervalle.

L'amélioration est très rapide, puisque 15 minutes après l'injection de bleu de méthylène, la cyanose et les signes cliniques sont beaucoup moins intenses.

Le taux de méthémoglobine s'abaisse à 3,9 % le 17 février 1970 et à 1 % le 18 février 1970.

Parallèlement, les gaz du sang se normalisent dès le 17 février :

Pression partielle de Co_2..... 50 mmHg.

Pression partielle d'O_2..... 100 mmHg.

L'anémie est plus longue à être corrigée malgré une transfusion de 50 cc :

3 700 000 le 21 février,
4 050 000 le 26 février.

Le syndrome diarrhéique régresse en quelques jours. La courbe pondérale, après une chute à 3,265 kg, remonte et le malade peut quitter le Service le 3 mars en bon état; il pèse alors 3,500 kg. La cyanose, disparue dès le 17 février, n'est jamais réapparue en cours d'hospitalisation ni lors d'une troisième hospitalisation en mars 1970 pour gastro-entérite.

Enquête étiologique

Devant la brutalité de cette cyanose et l'interrogatoire négatif quant à d'autres cyanoses dans cette même famille, le diagnostic s'est orienté vers une méthémoglobinémie par toxique méthémoglobinisant, c'est pourquoi le taux de diaphorase et l'hémoglobine n'ont pas été étudiés.

Trois causes peuvent être suspectées :

— Les carottes données pendant les jours précédant l'hospitalisation; mais aucune recherche chimique n'a pu être entreprise.

— Les sulfamides ingérés avant l'hospitalisation pour traitement de la diarrhée : Ganidan et Sultirène (les doses n'ont pu être connues), bien qu'à notre connaissance ces deux substances ne soient pas parmi les sulfamides les plus toxiques.

— La multiplication de germes nitritogènes favorisée par le syndrome diarrhéique au très long cours.

En résumé

Cyanose brutale avec troubles respiratoires chez un enfant de 1 mois et demi, au décours d'une diarrhée persistante, rapportée à une méthémoglobinémie vraisemblablement acquise.

Trois étiologies possibles :

— ingestion de carottes,
— grande sensibilité aux sulfamides,
— pullulation de germes nitritogènes.

OBSERVATION N° 9

L'enfant Philippe G..., né le 2 septembre 1970, entre dans le Service le 24 septembre 1970 pour cyanose d'apparition récente.

Antécédents

Grossesse normale, accouchement à terme.

A la naissance, poids : 2,745 kg, taille : 48 cm, pas de cyanose, cri immédiat, score d'Apgar : 10/10.

Développements somatique et psycho-moteur bons.

Alimentation par lait sec demi-écrémé préparé avec de l'eau d'Evian.

Histoire de la maladie

Depuis le 22 septembre 1970, l'enfant vomit après les biberons, ce qui ne semble pas retentir sur son état général; mais le 23 septembre, il présente une cyanose après le biberon de 15 h. Il est hospitalisé le lendemain.

Examen clinique

A l'entrée, Philippe pèse 2,900 kg. Il présente une cyanose importante, grisâtre, ardoisée, prédominante au niveau du visage, qui fait évoquer tout de suite une méthémoglobinémie confirmée

par ponction veineuse qui ramène un sang brun chocolat caractéristique et un taux de méthémoglobine très élevé : *56 %*.

L'examen cardiaque est négatif ; pas de trouble de la repolarisation sur l'électrocardiogramme. La radiographie thoracique montre une augmentation sensible de la silhouette cardiaque avec thymus volumineux.

Le bilan pulmonaire est satisfaisant.

L'examen neurologique est strictement normal.

Aucun autre signe n'est décelé.

Examens biologiques

Formule et numération sanguine montrent une anémie :

Globules rouges : 3 250 000.

Valeur globulaire : 1,02.

Hémoglobine : 67 %.

Plaquettes : 110 000.

Globules blancs : 11 000	Polynucléaires neutrophiles	23
	» éosinophiles	9
	» basophiles	0
	Lymphocytes	53
	Monocytes	14
	Plasmocytes	1

Le bilan électrolytique sanguin montre une hyperkaliémie transitoire non confirmée par la suite : K = 5,7 mEq/l.

Bilan phospho-calcique normal.

Examens urinaires normaux :

— culot négatif ;
— albumine, cétone, sucre négatifs ;
— bilan électrolytique urinaire normal.

Gaz du sang non perturbés :

— pH = 7,35.
— Pression partielle de Co_2 ..... 36 mmHg.
— Pression partielle d'O_2 ..... 93 mmHg.
— Saturation en O_2 ..... 96 %.
— Réserve alcaline ..... 42 vol.

Etude bactériologique des selles : flore banale d'entérocoques + bacilles coliformes.

Prélèvement de gorge négatif.

Traitement et évolution

Dès l'entrée, l'enfant est oxygéné, il reçoit du bleu de méthylène intraveineux (4,5 mg), de la larascorbine (100 mg). La cyanose régresse dans les heures qui suivent.

Le 25 septembre 1970, le taux de méthémoglobine s'abaisse à *1* %. L'enfant reçoit aussi 50 cc de sang. La courbe pondérale est ascendante, Philippe peut quitter le Service après huit jours d'hospitalisation, en très bon état général, il pèse alors 3,360 kg.

Enquête étiologique

La recherche d'un déficit enzymatique s'avère négative; les différents enzymes érythrocytaires étudiés sont à un taux normal.

— Pyruvate kinase: 2,53 U.I./ml GR (normale: 2,43 ± 0,45).

— Hexokinase : 0,453 U.I./ml, un peu élevée (normale : 0,143 ± 0,032).

— Glucose 6 phosphate déshydrogénase: 1 U.I./ml (normale: 1,27 ± 0,20).

— Glutathion réductase: 0,32 U.I./ml (normale: 0,50 ± 20).

— Lactico déshydrogénase: 18,1 U.I./ml (normale: 16,8 ± 3).

— Diaphorase normale.

L'étude électrophorétique de l'hémoglobine ne montre pas d'hémoglobine anormale.

Aucun autre état de cyanose n'existe dans la famille. Philippe a trois sœurs en bonne santé. Ces différents éléments nous permettent d'éliminer une méthémoglobinémie congénitale.

L'interrogatoire révèle que deux jours avant les premiers signes, les biberons auraient été lavés avec de l'eau de ville; mais l'étude chimique de celle-ci révèle un taux d'ions nitrate inférieur au seuil toxique : 2 mg/l (seuil toxique : 50 mg/l). Aucune autre cause de méthémoglobinémie acquise ne peut être retenue.

En résumé

Cyanose importante chez un enfant de 23 jours.

Diagnostic de méthémoglobinémie confirmé par un taux élevé de méthémoglobine : *56* %.

Méthémoglobinémie acquise de cause non retrouvée ou méthémoglobinémie transitoire.

Traitement par bleu de méthylène + vitamine C.

OBSERVATION N° 10

Régis B..., né le 13 octobre 1970, est hospitalisé le 2 novembre 1970 pour suspicion d'hydrocéphalie.

Antécédents

Grossesse normale d'une durée de 9 mois.

A la naissance, poids : 2,250 kg; cri immédiat, pas de cyanose, mais une courte réanimation est nécessaire en raison d'un liquide amniotique très teinté.

Ictère physiologique de courte durée.

Alimentation par lait en poudre partiellement écrémé, sucré.

Histoire de la maladie

En raison de son faible poids, l'enfant est placé dans un Centre de Prématurés. Le 19 octobre 1970, on découvre la présence de staphylocoques au niveau du pharynx et des selles, ce qui nécessite un traitement par cathomycine jusqu'au 25 octobre; puis, il est noté une augmentation un peu rapide du périmètre crânien qui, du 17 au 30 octobre, passe de 33 cm à 34,9 cm. Pour cette raison, Régis est hospitalisé le 2 novembre 1970.

Examen clinique

A l'entrée, l'enfant pèse 2,680 kg. Sa température est de 36,8°C, son périmètre crânien est de 35 cm, les fontanelles sont larges et bombées. L'ensemble de l'examen clinique est normal, mais on est frappé par un teint cyanosé, un peu grisâtre, qui prédomine au niveau des téguments, ce qui conduit à rechercher le taux de méthémoglobine : 12,19 %.

Examens biologiques

Formule et numération sanguine :

Globules rouges : 4 530 000.

Globules blancs : 9 200

Polynucléaires neutrophiles	37
» éosinophiles	3
» basophiles	0
Lymphocytes	33
Monocytes	25
Histio-monocytes	1
Plasmocytes	1

Gazométrie perturbée	pH = 7,34	
	Pression partielle de Co_2.....	40 mmHg
	Pression partielle d'O_2.....	42 mmHg
	Saturation en O_2.....	75 %

Liquide céphalo-rachidien normal.

Bilans électrolytiques sanguin et urinaire normaux.

Prélèvement de gorge : flore banale de streptocoque α, de colibacilles et de β anthracomorphes.

Traitement et évolution

L'enfant est placé en couveuse sous oxygène. En quelques jours, la cyanose disparaît et la pression partielle d'O_2 s'améliore. Le 17 novembre 1970, le taux de méthémoglobine est : 3,63 %. L'évolution du périmètre crânien se fait à la limite de la normale et l'enfant quitte le Service le 25 novembre 1970.

Enquête étiologique

Elle permet d'éliminer :

— Une hémoglobinose M : l'électrophorèse sur gel d'amidon ne montre pas d'hémoglobine anormale.

— Une méthémoglobinémie acquise. La cyanose n'a pas été brutale; on ne retrouve ni produits toxiques, ni eau, ni diarrhées.

L'étude des enzymes érythrocytaires met en évidence un taux de diaphorase à la limite inférieure de la normale (ceci devra être contrôlé dans quelques mois).

— *Diaphorase* : 0,90 U.I. (N. : 2 ± 4).
— *Pyruvate-kinase* : 2,53 U.I./ml GR (N. : 2,43 ± 0,45).
— *Hexo-kinase* : 0,271 U.I./ml (N. : 0,143 ± 0,032).
— *G. 6 P.D.* : 1,76 U.I./ml (N. : 1,27 ± 0,20).
— *Glutathion réductase* : 0,72 U.I./ml (N. : 0,50 ± 0,20).
— *6 phospho-fructo-kinase* : 0,724 U.I./ml (N. : 0,602 ± 1,02).
— *Phospho-hexose isomérase* : 4,89 U.I./ml (N. : 5,86 à 8,06).

L'enquête familiale ne révèle pas d'autre état de cyanose dans cette famille. Il s'agit certainement d'une méthémoglobinémie transitoire liée à l'état de prématurité.

En résumé

Enfant de 20 jours hospitalisé pour suspicion d'hydrocéphalie.

Découverte fortuite d'une méthémoglobinémie modérée de type vraisemblablement transitoire.

Régression rapide sous oxygénothérapie.

NOM OBSERV	POIDS NAISS	AGE (jours)	POIDS ENTREE	MOTIF HOSPITAL	ANTECED. RECENTS	SIGNES CLINIQUES		
						CYANOSE	TACHYCAR.	POLYPNEE
Valérie S.. I	3kg200	45 j	4 kg 200	Cyanose depuis 48h	Diarrhée	+	+	—
Philippe P.. 2	3 kg I00	30 j	3 kg 400	Hypothermie + Hypotonie depuis 48h	—	+	—	—
Amar Z.... 3	—	I5 j	3 kg 990	Soufle Sys. + Cyanose	—	+	—	+
Patrick V.. 4	2 kg 300	I0 j	2 kg I40	Retard Staturo _ Pondéral	—	+	—	—
Christophe M.. 5	2 kg 700	I4 j	2 kg 2I0	Diarrhée + Vomissements	—	+	+	—
Stéphane A.. 6	3 kg 700	35 j	3 kg 960	Troubles respiratoire + Cyanose	Diarhhée	+ +	—	+
Sandrine M.. 7	2 kg 900	4I j	3 kg 700	Cyanose	Diarrhée	+	+	+
Pascal J... 8	2 kg 780	40 j	3 kg 680	Cyanose + Troubles resp.	Prise de Sulfamide — Diarrhée	+ +	+	+
Philippe G. 9	2 kg 745	23 j	2 kg 900	Cyanose	—	+ +	—	—
Régis B.. I0	2 kg 250	20 j	2 kg 680	Suspicion d' Hydrocéphalie	—	+	—	—

SIGNES BIOLOGIQUES				Temps de retour à la normale de la Methb	TRAITEMENT	CAUSES SUSPECTEES
DIVERS	GR millions	GB mille	METHB %			
—	3,25	4,8	IO%	3 jours	O_2	Méthémoglobinémie acquise:- carottes - eau de ville - baci int
Hypotonie	4,95	9	I5,2 %	I2 jours	—	Méthémoglobinémie acquise par germes nitritogènes
Souffle systolique	4,05	I5	58 %	3 jours	- 400 mg de vit C IV pendant 2 jours - 500 mg de vit C per os pendant 4jours	Méthémoglobinémie acquise de cause non retrouvée
Troubles resp Hypertonie Mouvements incoordonnées	4,05	I9	I7 %	7 jours	- 250 mg vit C IV en une seule fois	Méthémoglobinémie Transitoire
—	3,55	I0	I5 %	I jour	- le I^{er} jour:3mg de bleu de méthyl + I00mg vit C - le 2^{e} jour I00mg De vit C	Méthémoglobinémie Acquise par germes nitritogènes
—	3,4	I5,6	4I %	8 jours	- 4mg de bleu de méthylène IV -Ioo mg de vit C pendant 3 jours	Méthémoglobinémie Acquise par germes nitritogènes
—	2,5	8,4	47 %	I jour	_ I/2 ampoule de bleu de méthylène - I00 mg vit C	Méthémoglobinémie acquise par germes nitritogènes
—	3,05	6	28 %	2 jours	- I/2 ampoule de bleu de méthylène - 200 mg de vit C	Méthémoglobinémie acquise; .carottes .sulfamides .germes nitritogènes
—	3,25	II	56 %	I JOUR	_ 4,5 mg de bleu de méthylène _ I00mg de vit C	Méthémoglobinémie acquise ou transitoire
—	4,53	9,2	I2,I9 %	I5 jours	O_2	Méthémoglobinémie transitoire

CHAPITRE IV

COMMENTAIRES

Nous nous proposons de faire un rappel biochimique, étiologique, clinique, biologique et thérapeutique de la maladie et, à cette occasion, nous tenterons d'établir un lien entre les observations rapportées et celles décrites dans la littérature.

1. STRUCTURE DE LA METHEMOGLOBINE

La méthémoglobine est une hémoglobine dont le fer est à l'état ferrique. *L'hémoglobine* est une hétéroprotéine qui est composée de deux parties [58, 139] :

1° un groupement prosthétique constitué d'un atome de fer ferreux et d'une protoporphyrine : *l'hème;*

2° une globuline faite de 4 chaînes d'acides aminés, 2 chaînes α et 2 chaînes β, dont la composition caractérise chaque type d'hémoglobine : *la globine.*

1° L'hème (fig. 1).

La protoporphyrine est formée de quatre groupements pyrroliques disposés schématiquement en carré.

Au centre de ce carré est situé l'atome de fer: il possède six liaisons de coordinations; quatre le lient aux radicaux pyrrols par un atome d'azote, une cinquième liaison l'unit par covalence au groupement

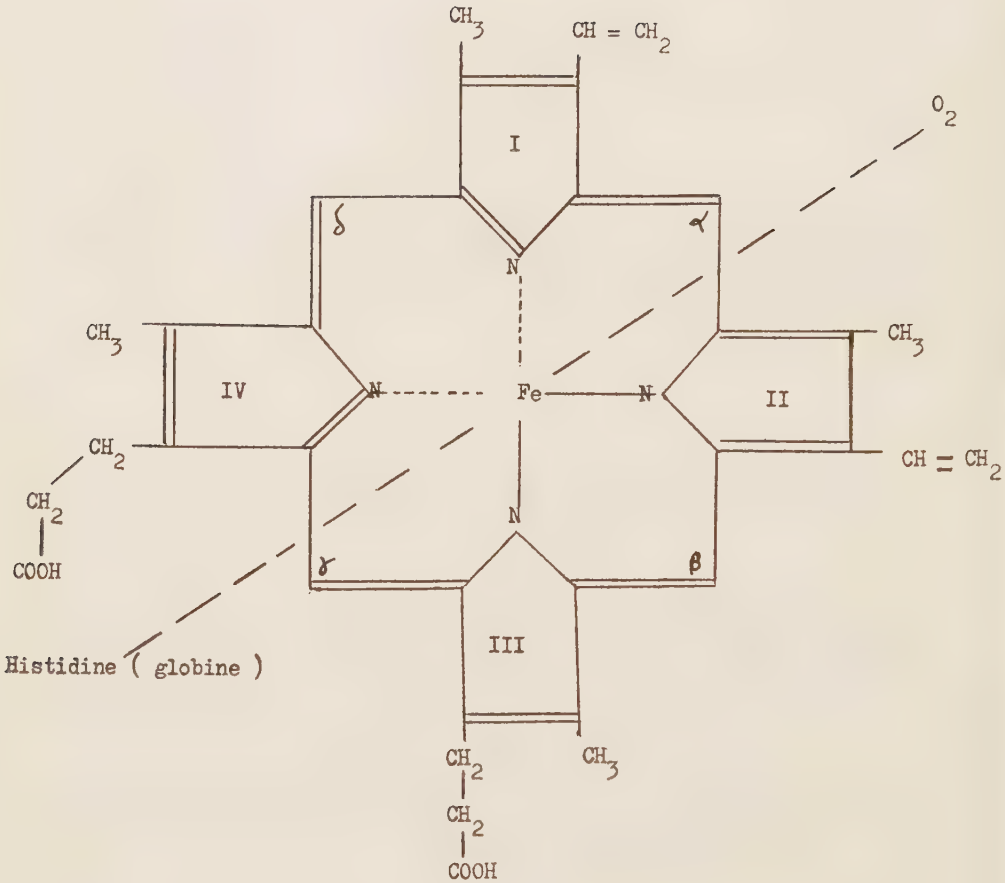

CH3
CH = CH2
O2
I
δ
α
N
CH3
CH3
IV
N
Fe
N
II
CH2
CH = CH2
CH2
COOH
N
γ
β
III
Histidine (globine)
CH2
CH3
CH2
COOH

Fig. 1.

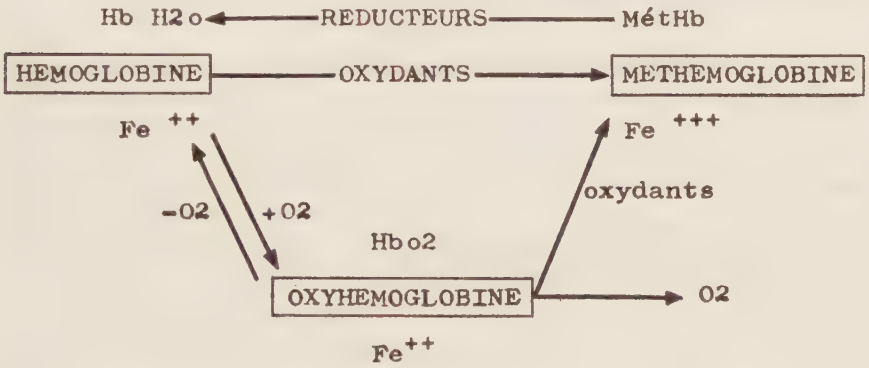
imidazol de l'histidine de la globine. La sixième valence lui permet la fixation :

— d'une molécule d'oxygène pour former l'oxyhémoglobine,

— ou d'une molécule d'eau pour former l'hémoglobine réduite.

Les variations de pression partielle d'oxygène dans le plasma suffisent pour passer d'une forme à l'autre.

Lorsque l'atome de fer est oxydé, c'est-à-dire qu'il perd un électron périphérique, il passe à l'état trivalent et prend avec une molécule d'eau une liaison stable: le nouveau composé est la méthémoglobine. Elle est inapte à la fixation et donc au transport de l'oxygène. De même, les hémoglobines M, où le fer est à l'état ferrique, sont impropres au transport d'oxygène.



Relations entre hémoglobine, oxyhémoglobine et méthémoglobine (Polonowski [139].

2° La globine.

Elle est constituée par plus de 600 acides aminés, disposés en 4 chaînes, dont la nature et la position différencient les divers types d'hémoglobine.

— Chez l'homme adulte il y a trois types d'hémoglobine :

Hb A1 : 85,90 % de l'hémoglobine totale;

Hb A2 : 1,2 % de l'hémoglobine totale;

Hb A3.

— Il existe en outre un troisième type d'hémoglobine : l'hémoglobine fœtale, assez proche de l'hémoglobine A1. Elle représente 80 % du pigment total à la naissance et s'abaisse à 1 % en fin de première année.

2. METABOLISME de la METHEMOGLOBINE

A l'état normal, de la méthémoglobine *se forme* en permanence dans l'organisme, mais elle est aussitôt réduite par de puissants systèmes réducteurs enzymatiques ou chimiques, ce qui explique que le pourcentage de méthémoglobine dans l'organisme soit très faible.

Le taux de méthémoglobinémie est plus important chez le nourrisson que chez l'adulte (Tableau 1).

TABLEAU I

(D'après KRAVITZ et ELÉGANT [103])

CATÉGORIE	MOYENNE	DÉVIATION STANDARD
Prématurés	2,2	± 1,10
Nouveau-nés (1, 10 jours)	1,5	± 0,81
Nourrissons (1 mois, 1 an)	1,2	± 0.78
Enfants (1 an, 14 ans)	0,79	± 0,62
Adultes	0,82	± 0,63

La réduction de la méthémoglobine en hémoglobine peut faire intervenir deux mécanismes [141] :

1° MÉCANISME INDIRECT.

Dans ce cas, l'apport d'ions hydrogène est indispensable. Ces ions sont libérés par deux transporteurs d'hydrogène, le N.A.D. (nicotinamide adénine dinucléotide) et le N.A.D.P. (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) au cours de la glycolyse intra-érythrocytaire; quatre enzymes interviennent dans ce cas :

— Le N.A.D.H. 2 déshydrogénase I ou diaphorase et le N.A.D.H. 2 déshydrogénase II apparus au cours de la glycolyse anaérobie.

— Le N.A.D.P.H. 2 déshydrogénase A et le N.A.D.P.H. 2 déshydrogénase B provenant de la glycolyse aérobie.

Pour comprendre ces mécanismes, il est nécessaire de rappeler le principe de la glycolyse érythrocytaire :

La plus grande partie du glucose (90 %) est métabolisée grâce à la glycolyse anaérobie ou voie d'Embden-Meyerhof (fig. 2).

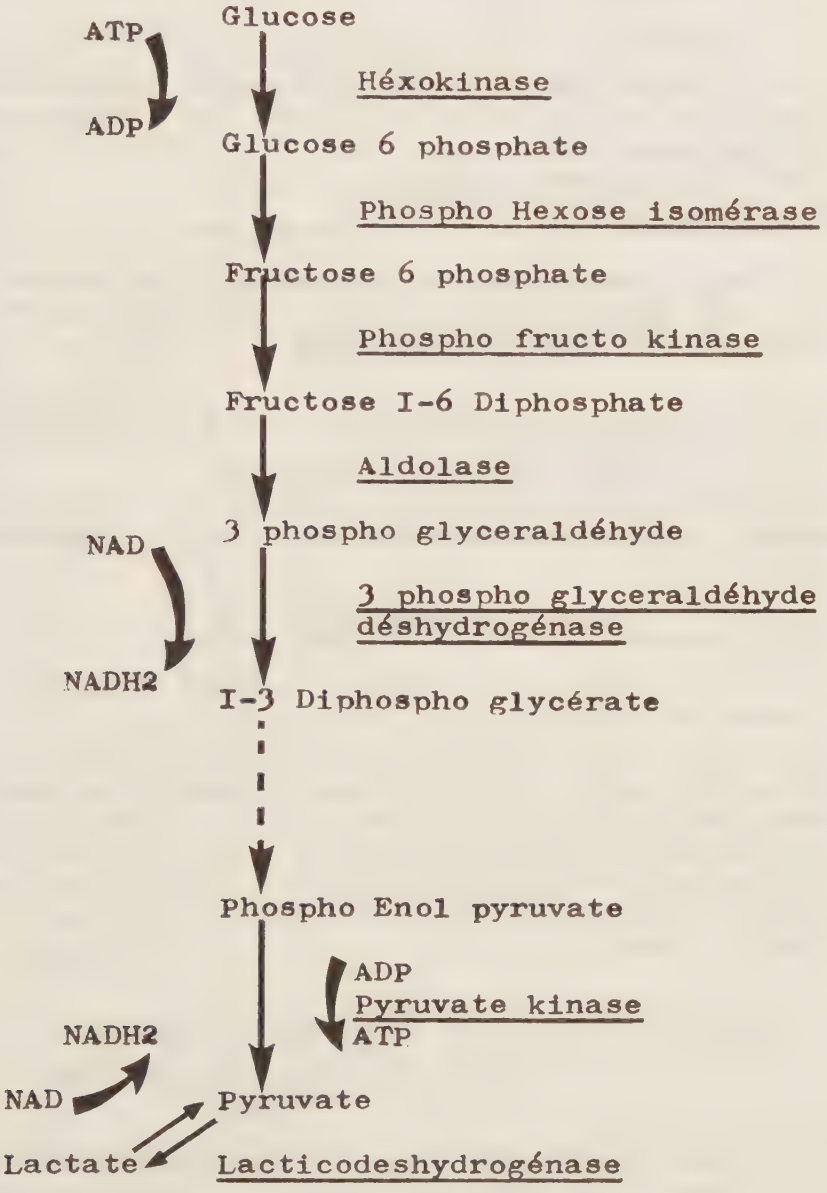


Fig. 2. — Voie de Embden-Meyerhof.

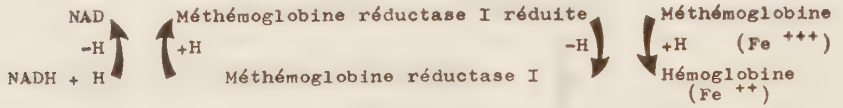
Il y a donc production de N.A.D.H. 2 à deux niveaux :

— D'une part, lors du passage du 3 phospho-glycérate au 1-3 diphospho-glycérate.

— D'autre part, lors du passage du lactate au pyruvate.

Puis le N.A.D.H. 2 déshydrogénase ou méthémoglobine réductase I ou diaphorase capte l'hydrogène du N.A.D.H. 2 et se transforme en méthémoglobine réductase réduite I; celle-ci libère alors l'ion H qui est capté par la méthémoglobine (Fe^{+++}).

Ces diverses réactions peuvent être résumées ainsi [72] :



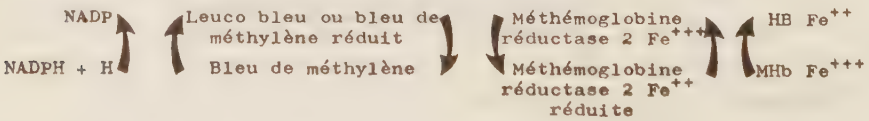
La majeure partie de la méthémoglobine produite est transformée grâce à cette réaction enzymatique.

La deuxième voie enzymatique de réduction utilise la glycolyse aérobie ou voie des pentoses décrites par Dickens et Horecker (fig. 3).

Il y a production de N.A.D.P.H. 2 à deux niveaux :

— D'une part, lors du passage du glucose 6 phosphate en 6 phospho-glucono-lactone.

— D'autre part, lors du passage du 6 phospho-gluconate en ribulose 5-P, puis la N.A.P.D.H. 2 déshydrogénase ou méthémoglobine réductase 2 permet de transférer les électrons du N.A.D.P.H. 2 sur la méthémoglobine; mais ceci ne peut se faire qu'en présence d'un intermédiaire transporteur d'électrons comme le bleu de Méthylène, le bleu de Toluidine ou le bleu de Nil. Il en résulte la séquence suivante :



Cette deuxième voie enzymatique est très peu utilisée à l'état physiologique. Elle est rendue fonctionnelle par la présence de bleu de Méthylène et est utilisée dans le traitement des méthémoglobinémies.

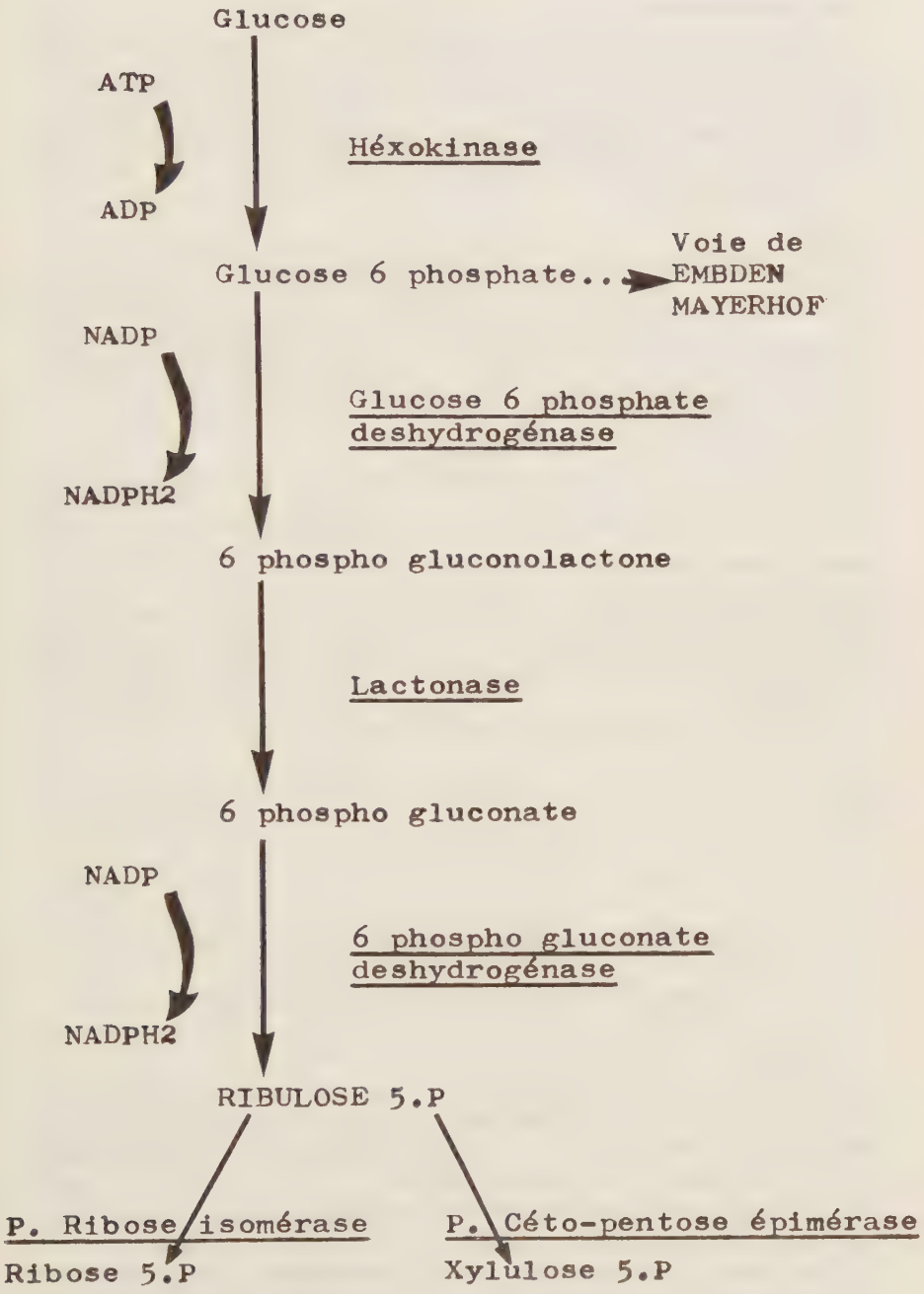


Fig. 3. — Voie de Dickens et Horecker.

2° Mécanisme direct.

Il existe deux voies de réduction non enzymatique de la méthémoglobine par l'acide ascorbique et le glutathion réduit (G.S.H.) qui agissent directement sur la méthémoglobine :

Acide ascorbique + 2 Fe^{+++} → acide déhydro-ascorbique + 2 Fe^{++}

Acide déhydro-ascorbique + 2 G.S.H. → acide ascorbique + G.S.S.H. (Glutathion)

2 G.S.H. + 2 Fe^{+++} → G.S.S.H. + 2 Fe^{++}

En résumé, la voie de réduction de la méthémoglobine la plus utilisée est celle qui fait intervenir la diaphorase, puisqu'elle représente 61 % de la réduction totale, ainsi que l'a déterminé Scott [158] en 1965 en étudiant sur des hémolysats méthémoglobinisés les différents réducteurs de la méthémoglobine à leur concentration physiologique.

Tableau II

SYSTÈME RÉDUCTEUR	POURCENTAGE DE RÉDUCTION A L'HEURE	POURCENTAGE DE LA CAPACITÉ RÉDUCTRICE
N.A.D.H. 2 déshydrogénase I (diaphorase)	8,0	61
N.A.D.H. déshydrogénase II	0,8	6
N.A.D.P. déshydrogénase A + B	0,7	5
Acide ascorbique	2,1	16
Glutathion	1,6	12
Total	13,2	100

3. ÉTIOPATHOGÉNIE et CLASSIFICATION des MÉTHÉMOGLOBINÉMIES

A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE, le taux de méthémoglobine est très bas (moins de 4 % chez l'enfant, moins de 1 % chez l'adulte) puisque au fur et à mesure de sa formation celle-ci est transformée par des systèmes réducteurs importants.

Un excès de méthémoglobine peut apparaître dans trois circonstances :

1° au cours d'intoxications par des substances oxydantes. Dans ce cas, les capacités de réduction de l'organisme sont débordées : c'est la *méthémoglobinémie acquise*;

2° lorsqu'il existe un déficit des systèmes enzymatiques réducteurs. La faible quantité de méthémoglobine produite ne peut être entièrement réduite: c'est la méthémoglobinémie par déficit enzymatique ou *méthémoglobinémie congénitale récessive*;

3° lorsqu'il existe une anomalie dans la structure de la globine qui aboutit à la formation d'une méthémoglobine impossible à réduire : c'est la méthémoglobinémie par hémoglobinose ou *méthémoglobinémie congénitale dominante.*

PLUSIEURS FACTEURS entrent en jeu pour expliquer la plus grande fréquence des méthémoglobinémies acquises chez le nourrisson de moins de trois mois :

— *L'hypo-acidité gastrique.* Son rôle a été démontré par plusieurs auteurs [31, 63, 67, 116, 160]. Elle favorise la pullulation de micro-organismes dénitrifiants. Ceci peut être aggravé par des troubles dyspeptiques ou l'apport de lait sec contenant des *Bacillus subtilis* comme l'ont montré Knotek et Schmidt [117]. Tout ceci explique l'intérêt de lait acidifié ou de babeurre dans les troubles dyspeptiques de l'enfant qui empêchent la prolifération de ces germes.

— *Le taux d'hémoglobine fœtale* pendant les trois premiers mois est très important. L'hémoglobine fœtale serait plus sensible aux agents méthémoglobinisants que l'hémoglobine A (142 d'après les travaux de Lecks), mais Verger [178], dans une observation, retrouve un taux d'hémoglobine fœtale = 4 % et en déduit que de l'hémoglobine A a dû être oxydée.

Le taux d'hémoglobine fœtale dans nos observations est toujours élevé.

— *L'hypoglycémie relative* du nourrisson entraîne une diminution de l'élimination sanguine des nitrites [143].

— *Le déficit transitoire en diaphorase* a été étudié suivant la méthode de Scott par Zipursky [185], Bartos [9], Ross (Tableau III).

Tableau III

Valeurs de la diaphorase érythrocytaire exprimées en ΔDo par minute.

	MOYENNE	ÉCART-TYPE
Témoins	45,3	± 10,4
Sang du cordon	26,4	± 8,0
Poids supérieur à 7 livres	30,0	± 8,7
Poids inférieur à 7 livres	23,0	± 5,5

— De même, Ross et Desforges notent expérimentalement une diminution de l'activité réductasique de globules rouges nitrités en substrat glucose ou lactate chez le nouveau-né.

— Betke [19], en 1964, fait les mêmes constatations.

I. LES MÉTHÉMOGLOBINÉMIES ACQUISES

Elles peuvent avoir deux origines :

— D'une part, *origine exogène*. Ces méthémoglobinémies sont induites par différents corps oxydants que nous allons énumérer et dont la liste n'est pas exhaustive.

— D'autre part, *origine endogène* par auto-intoxication intestinale avec production de nitrites.

Agents toxiques médicamenteux [2, 38] (**)

— *Les antithermiques et analgésiques*, qui sont parfois sulfémoglobinisants :

Phénacétine	Compralgyl*
	Limital*
	Véganine*
	Antigrippine*
	Séclopyrine*
	Algocratine*
	Céquinyl*
	Ascéine*
	Aspeca*
	Asphogan*
	Atodol*
	Calmofébryl*
Acétanilide [108]	Lamaline* (Suppositoires)
	Salgydal*
	Curogène*
	Néatol*
Antipyrine	Curatine*
	Fébranine*
	Ménosédine*
	Supralgyl*
Exalgine	Lamaline* (Cachets)
Phénétidine	
Lactophénine	
Cryogénine	Cryogénine lumière*
	Lumifébral*

(** Nous avons cité quelques noms de spécialités dans un but pratique.)

Les Salycilates (qui sont hémolysants)

— *Des Sulfamides* [177] :

Sulfanilamide	Exoseptolix*		
	Tablamide*		
Sulfathiazol	Thiazomide*	Thiacyl*	à un degré moindre
Sulfapyridine	Dagenan*		
Sulfaguanidine	Sulfaguanidine bismuthé*		
	Ganidan*		

Ces intoxications ont été surtout décrites lors de l'emploi des premières sulfamides à des doses importantes.

La méthémoglobinémie serait peut-être due à un dérivé coloré des sulfamides et non aux sulfamides eux-mêmes.

— *Des Sulfones* [33] :

Sulfoxone
Thrazosulfone

— *Des anesthésiques* [2] :

Prilocaïne
Benzocaïne
Lignocaïne — Xylocaïne*

Ces produits ont été incriminés [147] :

- soit lors d'interventions sous intubation par sonde trempée dans ces anesthésiques;
- soit lors de leur usage en suppositoire ou en pommade.

— *Le sous-nitrate de Bismuth* [125, 137], dont la toxicité est due à la transformation des nitrates en nitrites méthémoglobinisants par l'intermédiaire de germes saprophytes intestinaux nombreux chez l'enfant. C'est pourquoi l'emploi de telle substance est formellement contre-indiqué chez l'enfant.

— *Des anti-helminthiques :*

Phénotiazine — Phénergan*
Hydroxy-Quinoléine
Naphtol

— *Un anti-diabétique :*

La Tolbutamide	Dolipol*
	Toglybutamide*

— *Des anti-convulsivants :*

Triméthadione { Epidione* / Triméthadione*

Mésartone

— *Des antiseptiques urinaires :*

Phénazopyridine — Pyridium*
Dérivé des nitrofuranes — Furadoïne*

— *Des antipaludéens* [2] :

Chloroquine { Nivaquine* / Quinercyl* / Prémaline*

Plasmoquine — Praequine*
Pamaquine
Pentaquine et Isopentaquine
Rhodoquine — Rodopréquine*

— *Des antiseptiques colorés :*

Violet de gentiane
Éosine
Bleu de méthylène
Permanganate de potassium

— *Des antibiotiques :*

Isoniazide { Isoniazide* / Rimifon*

P.A.S.
Chloramphénicol

— *Des produits d'application cutanée :*

Résorcine
Coaltar — Coaltar Saponine le Beuf*

— *Vitamine K de synthèse :*

Utilisée assez souvent chez le nouveau-né.

— *Autres médicaments :*

Naphtaléine
Acetest — (Ferri Cyanure de Potassium)
Hydrazine
L'acide para-amino-benzoïque — Paraminan*

Ces différentes substances ne sont pas uniquement méthémoglobinisantes, mais ont des actions toxiques qui leur sont propres en particulier, action hémolytique et sulfémoglobinisante.

Agents toxiques non médicamenteux

— *Composés minéraux :*

Les nitrates, qui sous l'action de la flore intestinale en particulier se transforment en nitrites.

Les nitrites :
- de Sodium, utilisés pour *colorer la viande*;
- de Potassium.

Nitro-Glycérine.
Trinitrine.
Nitrite d'éthyle.
Tétranitrol.

Les Chlorates :
- Chlorate de potassium, présent dans les *allumettes*;
- Chlorate d'ammonium;
- Chlorate de soude, utilisé comme *désherbant*.

Le Ferrocyanure de potassium.

— *Composés organiques :*

Il s'agit essentiellement de dérivés aromatiques nitrés ou aminés et de dérivés de l'aniline :

- la Phényl-Hydroxylamine;
- l'Aniline, la para-bromo-aniline, la para-chloro-aniline, la para-nitro-aniline, utilisées pour les *crayons* et pour marquer les *linges*;
- la Toluidine et ses dérivés, utilisés dans les *teintures à chaussures*;
- la Trichloro-Carbanilide, retrouvée dans les *déchets de savon*;
- les eaux savonneuses bouillies [107] toxiques par les amines aromatiques produites par ébullition;
- le Nitro-Benzène, utilisé dans les *cirages* [108];
- d'autres dérivés du Benzène, présents dans les *produits de nettoyage et de rinçage*;
- le Para-Di-Chlorobenzène, utilisé comme *désinfectant de maison*;
- l'huile de lin et la térébenthine, présents dans les *peintures*;
- les Benzo-Quinones;
- Xylidone;
- les Hydroquinones;
- la fluorescéine;
- Phényl-Naphylamine;
- Trinitro-Méthane.

Causes alimentaires

— *Eau de puits.* Depuis la première observation rapportée par Tordeus [171], de nombreux cas de méthémoglobinémies par eau

de puits ont été décrits dans le monde [1, 6, 24, 28, 31, 35, 43, 55, 65, 66, 67, 70, 97, 131, 142, 143, 178]. C'est à Ferrant [65] que nous devons les premiers travaux en langue française, mais c'est Comly qui montra que les nitrates présents dans l'eau sont responsables de la maladie. Ces nitrates sont transformés en nitrites toxiques sous l'action d'entéro-bactéries dénitrifiantes, présentes en grand nombre dans le tube digestif du nouveau-né du fait de l'hypo-acidité gastrique (Théorie de Cornblath et Hartmann).

— *L'eau de ville,* de la même manière, peut être responsable de méthémoglobinémies. Plusieurs cas ont été publiés en France [179], aux Etats-Unis [180], en Allemagne par Simon. Suivant les auteurs, le seuil toxique des nitrates et des nitrites varie; néanmoins on peut considérer comme seuil de tolérance des taux de 25 mg d'ions NO_3 et de 0,100 mg d'ions nitrites par litre d'eau.

Dans l'observation n° 1, que nous rapportons ici, l'eau de ville peut être suspectée, mais aucune recherche chimique n'a été faite.

De même, dans l'observation n° 9, l'eau de robinet n'a pas été bu, semble-t-il, mais a servi à nettoyer les biberons. Les recherches faites ont montré un taux d'ions nitrates non toxique = 2 mg/l.

Ce type de méthémoglobinémie doit être bien connu principalement en milieu rural où l'eau de puits est utilisée comme eau de coupage des biberons. Ainsi Simon [160], entre 1956 et 1964, a pu dénombrer 745 cas (97,3 % eau de puits et 2,7 % eau de ville).

— *L'intoxication par légumes,* tels *épinards, salades, carottes.* Sa fréquence est assez faible. Elle est due au fait que ces plantes ont une croissance rapide et n'ont pas le temps de transformer la totalité des engrais à base de nitrates utilisés pour leur culture.

L'intoxication par *épinards* a été surtout observée en Allemagne [99, 153, 161, 163], en fait ces intoxications se sont produites avec des épinards trop largement amendés qui auraient été exposés à l'air. Dans ce cas, il se produit une transformation des nitrates en nitrites sous l'influence de réductases bactériennes ou végétales. Simon [161] a fait de nombreuses recherches sur les conserves d'épinards et a pu montrer qu'elles ne présentent aucun danger si on a la prudence de ne pas les exposer trop longtemps à l'air.

L'intoxication par les *carottes* a été décrite par Villey [181]; elle est due à la présence de nitrates apportés par les engrais, ceux-ci étant transformés en nitrites par les bactéries intestinales. Dans ce cas, de même que dans nos observations n° 1 et 8, la méthémoglobinémie peut être due aux carottes, aux germes intestinaux ou plus vraisemblablement aux deux. Il est donc important de consommer rapidement les produits après leur préparation.

Méthémoglobinémie au cours des diarrhées

Elle fut décrite pour la première fois par Stokvis, mais intéressait un sujet adulte [167]; quelques observations ont été rapportées ces dernières années par Fandre [63], puis en 1964 par Worm [183]

et Zanesco [184], en 1968 par Villey [181] (19 cas) et en 1969 par Caille [36]. Leur pathogénie reste encore contreversée :

- Pour Fandre, Worm et Zanesco, le germe en cause serait capable d'induire la production de nitrites à partir de molécules protéiques existantes.
- Pour Villey, un substrat chimique apporté par l'alimentation paraît nécessaire.

Parmi les 10 observations que nous rapportons, la diarrhée peut être mise en cause six fois. Plusieurs points sont importants à préciser :

— *Les germes en cause :*
Escherichia coli à 111 B 4 (obs. n° 5) ;
Klebsciella friedlander (obs. n° 2, n° 5, n° 6, n° 8) ;
Entérocoques (obs. n° 1, n° 6, n° 7, n° 8) ;
Escherichia coli non agglutinables (obs. n° 2, n° 6) ;
Colibacilles *Cito Bacter* (obs. n° 1).

De même, Caille retrouve : deux fois *Escherichia coli* 111 B 4, une fois *Klebsciella.*

Fandre met en évidence *Escherichia coli* 0127 B 8.

Neimann [134] retrouve du *Klebsciella* dans les selles d'un enfant qui présentait une méthémoglobinémie sans étiologie précise.

— *Moments d'apparition des signes cliniques par rapport à la diarrhée :*

La diarrhée précède de quelques jours la cyanose dans les observations n° 5 et n° 8.

Diarrhée et cyanose sont concomitantes dans l'observation n° 2, dans la quatrième observation de Caille [36], dans l'observation recueillie par Villey [181] et celles décrites par Fandre [63].

La cyanose apparaît alors que la diarrhée a totalement disparu dans les observations n° 1, n° 6, n° 7 et dans les trois premières observations de Caille.

— *Taux d'hémoglobine par rapport au pigment total :*

Il varie :

- de 10 % (obs. n° 1) à 47 % (obs. n° 7) dans les cas que nous rapportons ;
- de 15 % à 59 % dans les cas décrits par Fandre ;
- de 27 % à 38 % dans les observations de Caille.

— *Terrain :*

Caille et Herouin constatent que les enfants atteints sont très jeunes, 22 jours à 33 jours, et de faible poids : inférieur à 2,500 kg.

Fandre fait la même constatation quant à l'âge.

L'âge des 10 nourrissons de nos observations varie de 14 jours à 45 jours, leur poids de naissance n'est pas très élevé : 2,700 kg à 3,200 kg, sauf pour un : 3,700 kg (obs. n° 6).

De tous ces éléments, on peut déduire que :

— comme pour toutes les méthémoglobinémies acquises, le jeune âge et le faible poids sont des éléments favorables;

— les germes en cause sont assez variables, mais les familles d'*Escherichia coli* et de *Klebsciella friedlander* sont assez souvent retrouvées;

— le moment d'apparition de la cyanose par rapport à la diarrhée n'est pas fixe et la cyanose peut apparaître alors que la diarrhée a disparu;

— le taux de méthémoglobine peut être très élevé: 10 à 60 % ;

— la pathogénie reste encore hypothétique :

- soit production directe de nitrites à partir de molécules protéiques,
- soit apport de nitrates par carottes ou toute autre origine inconnue ou passée inaperçue dans ces observations.

par prolifération locale de bactéries nitrifiantes. Cette cause a été quelquefois évoquée [138, 141], mais la physiopathologie en demeure assez mystérieuse. Il paraît assez peu probable que l'on puisse rattacher l'observation n° 4 à cette cause, l'infection urinaire ayant été découverte bien après l'apparition de la cyanose ou alors existait-il une infection latente ?

Au terme de cette étude, nous pouvons remarquer que les risques de contage avec les produits toxiques chez l'enfant de moins de trois mois sont assez limités en raison de son âge même.

Les causes les plus fréquentes à rechercher sont donc :

— Présence de nitrates ou nitrites dans l'eau de coupage des biberons.
— Médicaments antithermiques ou antalgiques.
— Produits à marquer le linge et à désinfecter.
— Troubles du transit intestinal.

II. LA MÉTHÉMOGLOBINÉMIE PAR DÉFICIT ENZYMATIQUE

Elle fut *identifiée* par Gibson [82] en 1947, qui mit en évidence la carence en diaphorase.

Sa répartition géographique est étendue. Elle est notée avec prédilection chez les Esquimaux d'Alaska (Scott [155]), les Indiens Athabascans et les Indiens Navajos. Elle a été observée aussi chez les Chinois, les Japonais et les Amérindiens des Andes [130].

Elle peut *provenir* de trois mécanismes :

— La carence en diaphorase ou N.A.D.H. 2 déshydrogénase I a été démontrée dans de nombreuses observations et est la plus connue.

— Le déficit en N.A.D. qui théoriquement explique la méthémoglobinémie par défaut du transporteur d'hydrogène. Ce mécanisme n'a pas encore été prouvé.

— La carence en enzyme permettant la réduction de N.A.D. en N.A.D.H. 2. Ceci explique que le transporteur d'hydrogène faisant défaut, la réduction de la méthémoglobine ne peut se faire. Cette éventualité n'a pas été formellement démontrée.

Les seuls déficits en N.A.D.P.H. 2 par carence en G. 6 P.D. [12], en glutathion, en acide ascorbique, ne peuvent faire apparaître une méthémoglobinémie, mais peuvent exagérer les signes d'une méthémoglobinémie acquise en diminuant les possibilités de réduction.

Neimann et coll. [132] ont étudié l'association d'une déficience en diaphorase, de déficit en G. 6 P.D. et de la Thalassémie et ont précisé que la Thalassémie n'avait aucune influence sur la maladie, mais que le déficit en G. 6 P.D. aggravait celle-ci en bloquant la deuxième voie de réduction possible.

Du point de vue génétique, Gibson et Scott ont montré que le blocage de la synthèse de l'enzyme est lié à une mutation autosomique codominante.

- Chez les hétérozygotes, il y a diminution de moitié de la diaphorase I, sans augmentation de la méthémoglobinémie et sans signes cliniques.
- Chez les homozygotes, le taux de diaphorase est très faible, la méthémoglobinémie est augmentée et la cyanose apparaît.

Donc, c'est une affection dominante du point de vue biologique, se comportant comme un caractère récessif sur un plan clinique.

C'est une *maladie assez rare*, une étude très complète des différents cas a été faite par Richard [145] jusqu'en 1966.

III. LA MÉTHÉMOGLOBINÉMIE PAR HÉMOGLOBINOSE M

● Son étiologie exacte fut découverte par Horlein et Weber [100] en 1948, qui mirent en évidence une globine anormale par substitution d'un acide aminé proche de l'hème par un mutant.

● L'hémoglobine A est composée :

— de *l'hème* (1 at. de Fe + 1 protoporphyrine) ;
— de la *globine* faite de quatre chaînes d'acides aminés.

Les différents atomes de Fer contractent :

— d'une part, 4 liaisons avec les radicaux pyrrols (voir fig. 1) ;
— d'autre part, une liaison de coordination avec l'histidine (n° 87) de la chaîne α ou avec l'histidine (n° 92) de la chaîne β ;

— la 6e valence de coordination est située en direction de l'histidine n° 58 (chaîne α) ou n° 63 (chaîne β).

C'est cette 6e valence, qui n'est pas stable, qui permet le passage à la méthémoglobine par fixation d'une molécule d'eau ou à l'oxyhémoglobine par fixation d'une molécule d'oxygène.

● Dans les hémoglobines M, les histidines n° 58 (chaîne α) ou n° 63 (chaîne β) sont remplacées par d'autres acides aminés, tel la tyrosine, qui établissent avec le fer des liaisons stables empêchant la transformation de méthémoglobine en hémoglobine.

Plusieurs types d'hémoglobine M sont connus actuellement [151] :

— *L'hémoglobine M* Boston [91, 15]. L'histidine n° 58 de la chaîne α est remplacée par une tyrosine qui a une charge acide.

— *L'hémoglobine M* Saskatoon [79, 110, 130, 105]. L'histidine 63 de la chaîne β est remplacée par de la tyrosine.

— *L'hémoglobine M* Iwate [109]. L'histidine 87 de la chaîne α liée normalement à l'hème est remplacée par une tyrosine. Heller [105] fait l'hypothèse que dans ce cas il y a inversion de la polarité de la molécule d'hème.

— *L'hémoglobine M* Milwaukee I, décrite par Pisciotta en 1959, puis par Gerald en 1961 [79], donne peu de signes cliniques. La Valine n° 67 de la chaîne β est remplacée par l'acide glutamique. Le mécanisme de cette méthémoglobine n'est pas encore très clair.

— *L'hémoglobine M* Hyde-Park, l'histidine n° 92 de la chaîne β est remplacée par la tyrosine.

— *L'hémoglobine M* Milwauke II, dont la structure n'est pas encore nettement établie.

● La fréquence de ces méthémoglobinémies n'est pas très grande puisque 200 cas environ ont été dénombrés jusqu'en 1966 [145]. Les plus nombreuses observations ont été faites en Grèce par Codounis dans les Balkans et en Allemagne.

● Du point de vue génétique, il s'agit d'une affection dominante n'existant qu'à l'état hétérozygote [152].

● L'électrophorèse sur gel d'amidon a été pratiquée sept fois dans les observations que nous rapportons (obs. n°s 2, 3, 4, 7, 9, 10), il n'a jamais été retrouvé d'hémoglobine anormale.

IV. LES MÉTHÉMOGLOBINÉMIES ACTUELLEMENT INCLASSABLES

Il existe des méthémoglobinémies ne pouvant entrer dans aucune des trois catégories précédemment citées [145].

— Ainsi l'observation de Townes [173], en 1961, où il n'y a pas d'hémoglobine anormale, pas de déficit en diaphorase ni en

enzymes de la glycolyse, mais seulement un déficit en glutathion réduit; Townes attribue la méthémoglobinémie à un trouble de la glycolyse.

— L'observation de Muller [129] par carence au N.A.D.P.H. 2 méthémoglobine réductase.

— L'observation de Banaschack [7], en 1961, où il y a un déficit en lactico-déshydrogénase.

– Enfin l'observation de Niemann [132] décrit chez un nourrisson une carence en diaphorase associée à un déficit en G. 6 P.D. et, malgré cela, le taux de méthémoglobine, qui est de 45 % à 9 mois, diminue à 16 % à 6 ans et demi. Cela suppose qu'il existe d'autres voies de réduction encore non explorées.

V. MÉTHÉMOGLOBINÉMIE TRANSITOIRE DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON

Certains auteurs, tels Mastella [128], Richard [146], Lauseker, ont décrit des cas de cyanose méthémoglobinémique en dehors de toutes causes toxiques chez des nourrissons de moins de 3 mois qui présentaient un taux de méthémoglobine élevé et chez lesquels le caractère hétérozygote de l'affection a pu être démontré; à l'âge de 3 mois, la méthémoglobinémie redevenait normale spontanément.

On peut rapprocher de ces faits l'observation n° 10, il s'agit d'un nourrisson de 20 jours, prématuré, hypotrophique, qui présente une diminution du taux de diaphorase : 0,90 U.I. (N. : 2 ± 4 U.I.). Ce type de méthémoglobinémie est dû à l'immaturité des systèmes enzymatiques.

4. ÉTUDE CLINIQUE

A. LA CYANOSE.

Elle témoigne directement de l'anoxie. C'est le symptôme majeur, souvent le seul dans les méthémoglobinémies congénitales [52, 146]. Elle apparaît quand le taux de méthémoglobine atteint 10 % du pigment total.

● Quelques caractères la distinguent des autres cyanoses. C'est une cyanose grisâtre, ardoisée, brunâtre parfois [45].

Nobecourt et Pichon, en 1930, la dénomment « batiochromie » en raison de sa couleur proche de celle des mûres.

Ferrant [67] trouve que la coloration de la peau est identique à celle qu'elle prend quand elle est éclairée par une lampe à vapeur de mercure.

Codounis [53] décrit une teinte bichromatique entre le bleu violacé et le brun.

Elle ne s'accompagne jamais d'hippocratisme digital.

● Sa topographie. Elle est généralisée mais prédomine :
— au niveau des extrémités (paume des mains, plante des pieds) ;
— au niveau de la face : pommettes, bout du nez, ailes du nez, lobes des oreilles ;
— elle n'épargne pas les muqueuses : lèvres, conjonctives, voile du palais.

● Son mode d'apparition est variable.

— Elle apparaît brutalement dans les méthémoglobinémies acquises, mais elle est plus progressive quand l'eau de puits est en cause [147] et dans les méthémoglobinémies congénitales.

— Au cours des méthémoglobinémies congénitales récessives, elle est observée le plus souvent dès la naissance [146], parfois dans les premiers jours de la vie, plus rarement dans l'enfance [57, 82] ou chez l'adulte.

— Lors d'hémoglobinose M, elle apparaît plus tard, fréquemment vers l'âge de trois ou quatre mois [150].

● Son intensité. Elle est variable dans les méthémoglobinémies congénitales suivant :
la température,
la saison [29],
le régime alimentaire,
les efforts physiques,
la fatigue [29, 129, 132, 159].
Elle diminue avec l'âge.

B. LES SIGNES D'ACCOMPAGNEMENT.

Ils sont les témoins indirects de l'anoxémie relative et parfois inexistants (ainsi dans nos observations n° 9 et n° 10).

LES SIGNES FONCTIONNELS

Ils sont d'autant plus importants que le taux de méthémoglobine est élevé. Ils apparaissent pour une méthémoglobinémie supérieure à 20 %. Le plus souvent ils ne peuvent être mis en évidence chez le nourrisson en raison même de son âge. On peut retrouver :
— des céphalées [45, 120, 129, 159],
— des vertiges,
— une dyspnée d'effort [61, 120, 159],
— une dyspnée permanente [120],
— des palpitations [129, 159],

— des douleurs précordiales,
— des convulsions [31],
— des syncopes [29] ou même un coma, observés essentiellement dans les méthémoglobinémies acquises et pour des taux de méthémoglobine aux environs de 40 à 50 %.

LES SIGNES PHYSIQUES

● Les uns sont directement liés à la désaturation du sang en oxygène; parmi eux on trouve :

1° Des signes respiratoires.

La polypnée est très fréquemment observée (obs. n°s 3, 6, 7, 8). Dans les intoxications aiguës il peut exister un rythme de Cheynes-Stokes suivi peu après d'un arrêt respiratoire.

2° Des signes cardio-vasculaires.

— *A l'auscultation*, il peut exister une tachycardie, c'est le signe d'accompagnement le plus fréquent avec la polypnée, il est noté dans nos observations n°s 1, 5, 7, 8.

De façon assez exceptionnelle, on peut percevoir un souffle cardiaque de type anorganique [7, 18, 29, 84, 123, 129, 132]. Ainsi, dans notre observation n° 3, il existe un souffle systolique, mais il est difficile d'apprécier s'il est en rapport avec la méthémoglobinémie ou avec une cardiopathie non décelable actuellement. Giraud [86] a ainsi décrit une méthémoglobinémie associée à une sténose mitrale.

— *La radiographie thoracique* peut montrer une augmentation modérée de la silhouette cardiaque [18] (obs. n°s 3, 9).

— *Sur l'électrocardiogramme* existe parfois des troubles de la repolarisation (inversion de T, dépression de ST en dérivations précordiales) [159].

— *L'examen du fond de l'œil* peut révéler la présence de vaisseaux dilatés et flexueux [146]. Ainsi Codounis [52], dans le cas de méthémoglobinémie dominante, observe : des vaisseaux élargis et hélicoïdaux, une rétine bleu-rouge.

● Il existe des formes avec atteinte neurologique principalement dans le cas de déficience enzymatique [118, 146, 147]. Cette atteinte ne semble pas suivre exactement le taux de méthémoglobine ni dépendre de la précocité du traitement [28]. Elle semble être la conséquence de l'anoxie cérébrale [18], mais il n'est pas exclu qu'il y ait parfois coexistence d'une deuxième tare récessive [84].

Il peut exister sur le *plan clinique* :

— un nystagmus [75],
— des mouvements athétosiques [118] (obs. n° 4),
— un Babinski bilatéral [68],
— une aréflexie tendineuse,
— une hypertonie [39, 75] (obs. n° 4),
— une hypotonie (obs. n° 2),

— un strabisme [39],
— une micro-céphalie [29, 39, 118, 149],
— une débilité mentale plus ou moins grande [40, 84, 118].

Cavalieri [39] décrit une *dilatation du système ventriculaire* après exploration par encéphalographie gazeuse.

L'électro-encéphalogramme est parfois perturbé. Betke [17] observe l'absence de rythme de base et la présence d'ondes survoltées. Ronconi [149] décrit des rythmes rapides.

Trois autopsies pratiquées par Jaffe en 1966 montrent un cerveau de morphologie normale, une diminution du nombre des cellules cérébrales, une augmentation de la vascularisation cérébrale et, dans un cas, un retard de myélinisation et l'absence presque totale de cellules de Purkinje.

C. LE DIAGNOSTIC CLINIQUE.

● C'est le problème d'une cyanose qui se pose avec d'autant plus d'acuité qu'il survient au cours des premiers mois de la vie. Ainsi pourront se discuter tour à tour [37] :

I. La cyanose d'origine cardiaque

C'est habituellement la première hypothèse émise. Elle peut être en relation avec :

— une cardiopathie congénitale très précoce dans le cas de transposition des gros vaisseaux, atrésie tricuspidienne, d'apparition plus tardive parfois dans la tétrate de Fallot;
— exceptionnellement, chez l'enfant plus grand, une cardiopathie acquise, telles péricardite ou myocardite.

C'est une cyanose bleuâtre caractéristique; elle peut s'accompagner d'hippocratisme digital qui n'existe pas dans la méthémoglobinémie. L'E.C.G. et la radiographie thoracique, quoique d'interprétation difficile au cours des premiers mois, doivent permettre le diagnostic.

Cependant, le problème se complique du fait que dans les premières semaines de la vie, la persistance du canal artériel ou de la communication inter-auriculaire peut être aggravée et prolongée par toute hypoxie, de quelque origine qu'elle soit, et déterminer des troubles cardiaques (augmentation du volume du cœur, altération de l'E.C.G.) d'interprétation très difficile.

II. La cyanose d'origine respiratoire

Elle s'observe habituellement dans un contexte de souffrance respiratoire patente qu'il s'agisse :

— de la riche pathologie respiratoire du nouveau-né :
  - maladie des membranes hyalines, inhalation de liquide amniotique...;

  d'une malformation thoracique ou broncho-pulmonaire;
— d'une affection acquise le plus souvent aiguë :

- broncho-pneumopathies diverses... mais parfois chronique : mucoviscidose...

L'examen physique du poumon, son étude radiologique, l'exploration des gaz du sang permettent de trouver assez facilement l'origine de cette cyanose et de la différencier de la méthémoglobinémie.

III. La cyanose d'origine centrale

Elle peut s'observer au cours de l'anoxie péri-natale avec ou sans hémorragie méningée, elle peut poser un problème difficile car des signes tels que convulsions, hypotonie, ou aréflexie, peuvent exister aussi dans les méthémoglobinémies, mais en général l'interrogatoire sur les circonstances de l'accouchement peut orienter le diagnostic.

En fait, le diagnostic de méthémoglobinémie est habituellement facilité :

— Par les caractères de la cyanose.
— Par le contraste évident qui apparaît le plus souvent entre une cyanose intense et le peu de signes cliniques d'accompagnement.
— Par la ponction veineuse qui montre un sang marron chocolat très caractéristique de la maladie.

En dernier recours, de toute façon, le diagnostic ne saurait être affirmé sans preuve biologique.

● Quant au diagnostic étiologique, il peut être orienté par les propriétés de la cyanose : une cyanose d'apparition brutale, de grande intensité, réagissant rapidement au traitement, est le plus souvent d'origine acquise, mais la cause exacte est très difficile à mettre en évidence au cours des premiers mois de la vie.

5. ÉTUDE BIOLOGIQUE

Elle comprend :

— L'étude du taux de méthémoglobine.
— La recherche d'une hémoglobine anormale et l'exploration des différents enzymes réducteurs.
— Des signes d'accompagnement non spécifiques.

L'ÉVALUATION DU TAUX DE MÉTHÉMOGLOBINE est l'élément le plus important puisqu'elle permet d'affirmer le diagnostic.

Elle peut s'effectuer grâce à plusieurs méthodes.

● La plus utilisée est LA MÉTHODE SPECTROSCOPIQUE.

Dans les longueurs d'onde de la lumière visible, la méthémoglobine présente deux bandes d'absorption maximum à 500 $m\mu$ et 632 $m\mu$ (bande spécifique), ce qui la distingue de l'oxyhémoglobine qui possède deux bandes d'absorption à 540 $m\mu$ et à 578 $m\mu$ (fig. 4). Cette propriété spectrale n'apparaît qu'en pH acide voisin de 6,5;

il existe en effet deux formes de méthémoglobine, l'une à l'état acide, l'autre à l'état basique, dont les proportions respectives sont données par la formule de DRABKIN et AUSTIN :

$$pH = 8{,}12 + \text{Log} \frac{\text{méthémoglobine alcaline}}{\text{méthémoglobine acide}}$$

Seule la méthémoglobine acide possède des propriétés spectrales qui la différencient de l'oxyhémoglobine.

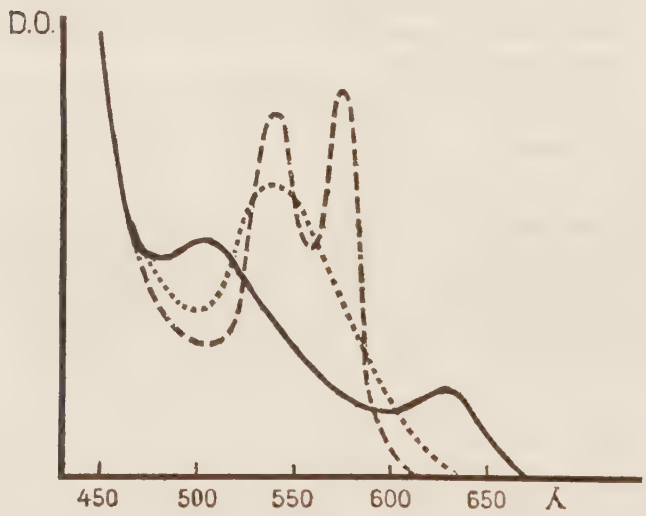


FIG. 4. — Courbe d'absorption
de la MétHb : ————
de l'HbO_2 : — — — — —
de la cyranmétHb : - - - -

Deux techniques spectroscopiques sont utilisables.

1) *Méthode d'Evelyn et Malloy* [62].

Nous avons vu précédemment que la méthémoglobine possède deux pics d'absorption à 500 $m\mu$ et à 632 $m\mu$. Si l'on fait agir sur un hémolysat du cyanure de potassium, la méthémoglobine présente

se transforme en cyanméthémoglobine qui ne possède qu'une seule bande d'absorption à 541 mμ. La méthode consiste à effectuer une première mesure à 632 mμ sur l'hémolysat en l'absence de cyanure puis une deuxième mesure après addition de cyanure. La différence de densité optique entre la première et la deuxième mesure permet de déduire la quantité de méthémoglobine qui s'exprime en pourcentage du pigment total.

2) *Méthode de Kaplan* [112].

Elle a l'avantage d'être plus rapide. Elle consiste à mesurer le rapport $\frac{\text{Densité optique à 578 m}\mu}{\text{Densité optique à 525 m}\mu}$ qui varie de façon linéaire en fonction des proportions respectives de méthémoglobine et d'oxyhémoglobine.

En effet, à 525 mμ la densité optique est identique pour l'oxyhémoglobine et la méthémoglobine, alors qu'à 578 mμ la différence de densité optique est maximale. La densité optique à 525 mμ peut donc servir de référence (fig. 4).

On calcule la densité optique d'une solution hémolysée contenant 100 % d'hémoglobine à 525 mμ et à 578 mμ puis la densité optique de cette même solution après addition de ferricyanure de K (elle contient alors 100 % de méthémoglobine).

On obtient ainsi les valeurs extrêmes (a et b) du rapport

$$\frac{\text{Do à 578 m}\mu}{\text{Do à 525 m}\mu}$$

qui permettent la construction d'une Abaque; celle-ci fournit les valeurs intermédiaires (fig. 5).

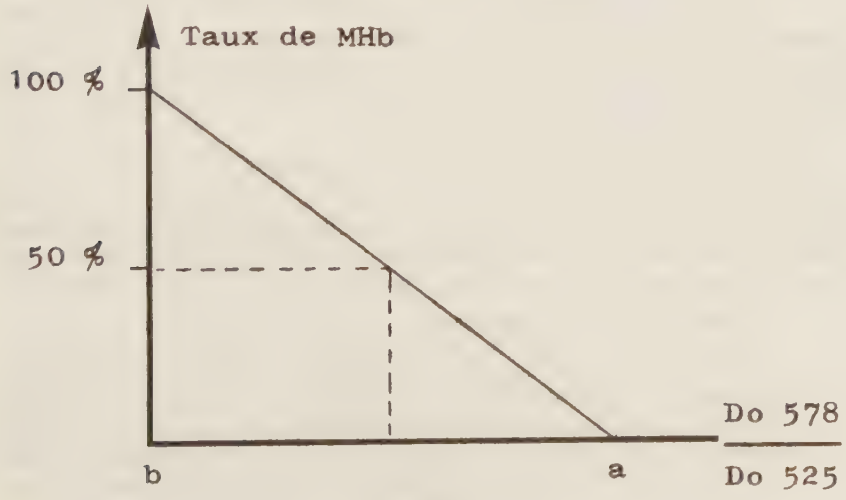


Fig. 5.

● Il existe UNE MÉTHODE GAZOMÉTRIQUE [141].

Elle consiste à mesurer d'abord la quantité d'hémoglobine active dans l'hémolysat, puis, après avoir ajouté de l'hydrosulfite de Na qui transforme la méthémoglobine en hémoglobine, on détermine le taux d'hémoglobine totale. La concentration en méthémoglobine est égale à la différence entre l'hémoglobine totale et l'hémoglobine active.

● Il est possible d'étudier le POUVOIR OXYPHORIQUE DU SANG, car la diminution de la capacité de fixation d'oxygène est proportionnelle à la quantité de méthémoglobine.

● LE TAUX NORMAL de méthémoglobine est variable suivant l'âge (tableau I), mais il est toujours inférieur à 4 %.

LA RECHERCHE D'UNE ANOMALIE DE L'HÉMOGLOBINE ET L'ÉTUDE DES SYSTÈMES RÉDUCTEURS constituent la deuxième étape de l'exploration biologique.

● Dans le cas où on suspecte une méthémoglobinémie congénitale, il est indispensable de savoir *s'il n'existe pas une anomalie dans la structure de l'hémoglobine.*

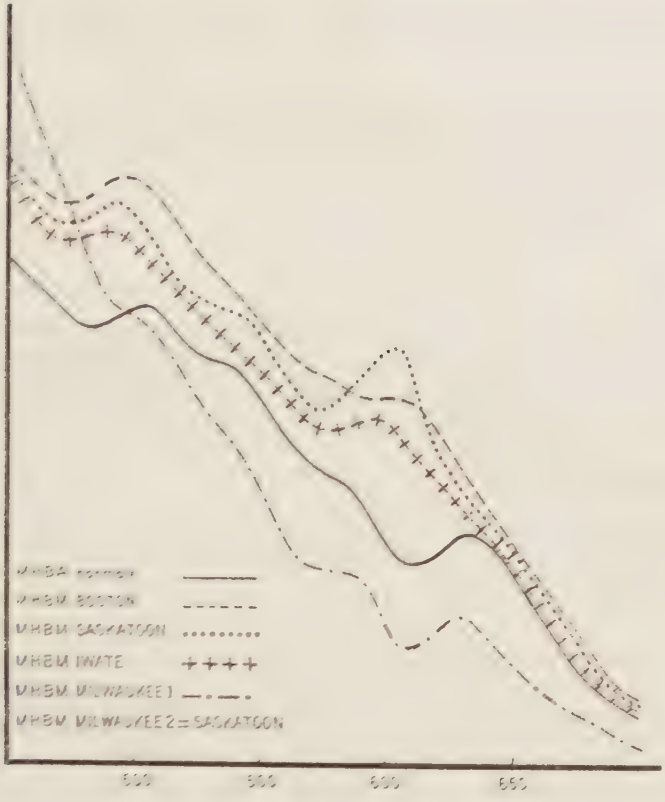
Deux moyens sont à notre disposition pour cela :

— *La spectrophotométrie* [146]. En effet, les méthémoglobines M présentent un pic d'absorption vers 600 mμ assez facilement distinct du pic d'absorption de la méthémoglobine A (632 mμ) (fig. 6).

Par contre, la méthémoglobine Milwaukee I, avec une bande d'absorption à 625 mμ, est très difficile à distinguer de la méthémoglobine A, d'autant plus que par action de cyanure, elle donne naissance à une cyanméthémoglobine de spectre identique à la cyanméthémoglobine A.

— *L'électrophorèse* [77, 78] est l'examen de choix. Elle peut s'effectuer sur bloc d'amidon à pH = 7 et permet, mieux que la spectroscopie, de différencier une méthémoglobinémie M d'une méthémoglobinémie A, elle utilise la propriété de la méthémoglobine M de migrer plus rapidement que la méthémoglobine A (fig. 7).

En effet, la méthémoglobine A migre plus lentement que l'hémoglobine A car elle possède une charge positive en plus (Fe+++ au lieu de Fe++) et donc, est moins attirée par l'anode. Au contraire, les méthémoglobines M, du fait de leur structure, possèdent au niveau de leur globine une charge négative supplémentaire qui annule la charge positive de l'hème et migrent donc comme l'hémoglobine A. C'est pourquoi il faut oxyder entièrement l'hémolysat étudié par le ferricyanure de K afin de n'obtenir que de la méthémoglobine A (fig. 7).


+++++
+++++
+++++

● Pour affirmer l'existence d'une carence enzymatique, il est nécessaire d'explorer les *différents systèmes réducteurs.*

A. Le plus important d'entre eux est le N.A.D.H. 2 DÉSHYDROGÉNASE I ou diaphorase, puisqu'il réduit plus de 60 % de la méthémoglobine (tableau II).

Il existe deux méthodes d'exploration :

1° *Méthode de Scott* [156].

Elle est fondée sur le fait que la diaphorase accélère la réduction d'un accepteur d'hydrogène : le 2-6 dichlorobenzènone-indophénol par le N.A.D.H. La lecture des résultats est faite au spectrophotomètre à 600 mμ. Elle est exprimée en △ Do/mn.

2° *Méthode de Hegesh* [96, 148].

Elle repose sur l'utilisation d'un accepteur différent : le complexe ferrocyanure-Hb Fe+++ (méthémoglobine).

La réaction générale est :

$$2\ Fe^{+++} + N.A.D.H. \xrightarrow{\text{Enzyme}} 2\ Fe^{++} + N.A.D.$$

Le dosage se fait en milieu acide à pH = 4,7 en présence d'une solution de référence; on suit la variation de densité optique à 575 mμ après addition de N.A.D.H. (cette variation correspond à la différence d'absorption entre méthémoglobine et hémoglobine).

Le résultat s'exprime en μ mole de méthémoglobine réduite par mn et mg d'hémoglobine. La valeur normale est : 2-4 U.I. (1 U.I. : 1 μ mole de méthémoglobine réduite).

B. LE N.A.D.P.H. 2 MÉTHÉMOGLOBINE RÉDUCTASE peut être dosé suivant la technique de Huennekens [101, 102]. Il est de moindre intérêt puisqu'il ne réduit que 5 % de la méthémoglobine.

La méthode consiste à étudier la vitesse de réduction de la méthémoglobine à 575 mμ en présence de bleu de méthylène.

En effet, le bleu de méthylène stimule la voie des pentoses dans laquelle intervient la N.A.D.P.H. 2 méthémoglobine réductase. Les résultats sont exprimés en μ mole de méthémoglobine réduite par minute et par μ g d'hémoglobine.

C. On peut doser aussi la GLUCOSE 6 P.H. DÉSHYDROGÉNASE (qui intervient dans la voie N.A.D.P. dépendante) et le GLUTATHION RÉDUIT (qui agit directement sur la méthémoglobine), mais ils ne peuvent seuls faire apparaître par leur déficit une méthémoglobinémie.

D. Enfin, pour explorer plus complètement les voies de réduction de la méthémoglobine, il est possible d'étudier L'ACTIVITÉ RÉDUCTASIQUE ÉRYTHROCYTAIRE :

- en milieu glucosé (exploration de la voie N.A.D.H. dépendante) ;
- en milieu glucose + bleu de méthylène (exploration de la voie N.A.D.P.H. 2 dépendante) ;
- en milieu lactate (exploration de la lactico-déshydrogénase).

LES SIGNES D'ACCOMPAGNEMENT.

● La numération sanguine peut montrer :

— une *polyglobulie*, fréquente dans les méthémoglobinémies congénitales récessives [57, 144, 146, 147] ou dans les méthémoglobinémies congénitales dominantes [52, 118] et associée parfois à une réticulocytose élevée [146] ;

— une *anémie*, surtout dans les méthémoglobinémies acquises [5, 58, 178], liée peut-être à l'action hémolysante des toxiques en cause, quelques fois dans les méthémoglobinémies congénitales [146]. De même, il est retrouvé une anémie modérée dans nos observations n°s 3, 4, une anémie plus franche dans les observations n°s 1, 5, 6, 7, 8, 9.

● Il est décrit parfois :

— une augmentation du diamètre moyen des G.R. [57, 146].

● La formule blanche peut indiquer une leucocytose globale [52, 142, 178] (obs. n°s 3, 4, 6, 9).

● Il peut exister une diminution de l'ascorbémie [52, 155, 160], vraisemblablement liée à son utilisation pour réduire la méthémoglobine.

● De façon isolée, une hypercholestérolémie, une hyperphosphatasémie, une augmentation du fer sérique ont été décrits [111, 146].

● La gazométrie. Il y a peu de références sur ce sujet dans les publications. C'est un examen très délicat ; il devrait être effectué sur sang artériel. En fait, chez le nourrisson, on prélève du sang capillaire (théoriquement assez proche du sang artériel : artériolisation capillaire). L'examen doit être fait rapidement après le prélèvement ; l'interprétation en est difficile.

Tous ces éléments expliquent que la gazométrie n'a pas une grande valeur pratique pour le diagnostic.

Normalement, on observe :

— Une diminution de la pression partielle d'O_2 du fait de sa non fixation sur l'hémoglobine.

— Une diminution de la saturation en O_2.

— Un abaissement de la pression partielle de Co_2 due à l'hyperventilation réactionnelle.

Dans nos observations, il est noté :

— Une diminution de la pression partielle d'O_2 modérée dans cinq cas (obs. n^{os} 2, 3, 5, 6, 8), plus accentuée dans deux cas (obs. n^{os} 7, 10).
— Une pression partielle d'O_2 normale dans l'observation n° 9.
— Une saturation en O_2 peu modifiée, sauf dans les observations n^{os} 7, 10.
— Une pression partielle de Co_2 abaissée (obs. n^{os} 2, 3, 5, 6, 8, 9).

LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.

● Il pose peu de problèmes; la preuve de la maladie est apportée par la mesure du taux de méthémoglobine.

Cependant quelques difficultés peuvent apparaître au cours des formes mineures. Les taux observés ne sont pas toujours concluants. Cela peut être dû au prélèvement trop tardif ou effectué dans de mauvaises conditions.

On peut considérer comme pathologiques des taux de méthémoglobine supérieurs à 4 % (tableau I), mais il est difficile de classer les formes, où le taux de méthémoglobine se situe entre 5 % et 10 %, qui n'entraînent pas de signes cliniques. Dans certains cas il s'agit peut-être de méthémoglobinémie transitoire asymptomatique.

● La distinction entre forme acquise et forme congénitale est faite grâce à l'exploration des enzymes érythrocytaires (essentiellement de la diaphorase) et la recherche d'une hémoglobine anormale.

Il existe deux difficultés :

— La spectrophotométrie ne permet pas de différencier la méthémoglobine A de la méthémoglobine Milwaukee I parce que leurs pics d'absorption sont très voisins; c'est pourquoi, dans un tel cas, l'étude électrophorétique est indispensable.
— Au cours des premières semaines de la vie, la méthémoglobinémie congénitale par carence enzymatique est très difficile à distinguer d'une méthémoglobinémie transitoire car il existe normalement un déficit en enzymes réducteurs (tableau III).

● Du point de vue biologique, il existe un diagnostic différentiel : *La sulfémoglobinémie,* caractérisée par la présence anormale de sulfémoglobine dans le sang [2, 177]. Ce corps se forme à partir d'une réaction de l'hémoglobine avec des dérivés soufrés (H_2S, sulfures, sulfates favorisés par la fermentation intestinale). Certaines substances, telles que acétanilide, phénacétine, sulfamides, sensibilisent cette réaction, mais peuvent aussi entraîner une méthémoglobinémie.

La sulfémoglobine présente un pic d'absorption vers 620 mμ, très proche de la méthémoglobine. On les distingue par addition de cyanure de K: la bande d'absorption de la méthémoglobine disparaît.

6. TRAITEMENT et ÉVOLUTION

La méthémoglobine est incapable d'assurer le transport de l'oxygène; il va en résulter une anoxémie qui peut avoir de très graves conséquences. C'est pourquoi, le temps essentiel et efficace du traitement est la réduction de la méthémoglobine en hémoglobine par administration de corps réducteurs.

I. LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES

LES AGENTS RÉDUCTEURS DE LA MÉTHÉMOGLOBINE.

● Le plus efficace d'entre eux est le Bleu de méthylène (chlorydrate de méthylthionine) en solution à 1 %. Il fut utilisé pour la première fois en 1933 par Williams dans les méthémoglobinémies acquises, puis en 1945 par Sievers dans les méthémoglobinémies congénitales [16]. A forte dose, ce produit est méthémoglobinisant par action directe, alors qu'à faible dose (1-2 mg/kg I.V. ou 3-6 mg/kg per os), il se comporte comme un réducteur de la méthémoglobine; dans ce cas il intervient au niveau de la glycolyse aérobie sous sa forme réduite (Leuco-bleu).

Quelques contre-indications sont à respecter [108] :

- Les cyanoses non méthémoglobinémiques, car il agit alors comme oxydant.
- Les méthémoglobinémies par hémoglobinose M, sur lesquelles il n'a aucune action réductrice.
- Les méthémoglobinémies acquises par substances à trop grande action hémolytique. Dans ce cas le bleu de méthylène risque d'accroître l'hémolyse.
- Les déficiences en G. 6 P.D. qui prédisposent à l'hémolyse. Le bleu de méthylène accroît cette action.

Sa posologie.

Elle est de 1 à 2 mg/kg en injection intraveineuse. Dans les cas très intenses, avec beaucoup de prudence, on peut faire une deuxième injection quelques heures après.

Per os, elle est de 3 à 6 mg/kg/jour [108]. Certains auteurs ont pu utiliser des doses de 5 à 10 mg/kg [3].

On peut associer le bleu de méthylène au sérum glucosé qui a une action favorable sur l'élimination de la méthémoglobine [86, 143].

La voie intramusculaire est à proscrire car elle entraîne des escarres [67, 143, 177].

Pour éviter des accidents de surcharge, certains auteurs recommandent l'utilisation de doses fractionnées sans dépasser 1-2 mg/kg I.V. En fait, les accidents observés sont dus à des doses très largement supérieures : 15 mg/kg (Gobuloff [87]).

Son efficacité est grande puisque par voie intraveineuse la cyanose diminue ou disparaît au bout de 20 minutes à 2 heures.

La méthémoglobine s'abaisse à un taux très bas. Per os, son action est plus lente, elle n'apparaît que 2 à 3 heures après absorption.

● L'acide ascorbique (Vit. C) fut utilisé pour la première fois en 1939 par Lian [120]. Il agit directement sur la méthémoglobine :

Acide ascorbique + méthémoglobine → acide déshydroascorbique + Hémoglobine

Il est atoxique [146].

Sa posologie est de 0,1 à 0,2 g/kg/jour en injection I.V. ou per os [67, 70], sans dépasser 1,5 g par jour [146].

Il agit plus lentement que le bleu de méthylène (temps de latence de plusieurs heures) et son efficacité est moins grande.

● La Thionine en solution à 2 % a été utilisée en Allemagne aux mêmes doses que le bleu de méthylène [143], elle est moins toxique.

● Le Bleu de Toluidine a été employé par les auteurs autrichiens.

● Le B.A.L. a pu être utilisé [67, 143], mais c'est un produit dangereux.

L'OXYGÉNOTHÉRAPIE HYPERBARE.

Goulon [89] en fit la première application chez un adulte qui présentait une méthémoglobinémie par ingestion de fortes doses de sous-nitrate de Bismuth, puis Nieman [134] l'utilisa chez un enfant de 35 jours à la pression de 2,3 ATA. Cette technique améliore l'oxygénation tissulaire grâce à l'augmentation de l'oxygène dissous dans le plasma. C'est un traitement palliatif, qui peut être utilisé rapidement, mais qui ne dispense pas de l'emploi de corps réducteurs.

L'EXSANGUINO-TRANSFUSION a des indications limitées telle qu'un grand syndrome hémolytique.

Il n'est pas souhaitable de faire de simples transfusions qui peuvent entraîner une aggravation, due peut-être à une fixation accrue de nitrites libres [67] sur l'hémoglobine apportée.

LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES sont parfois nécessaires dans les cas d'intoxication grave.

— L'oxygénothérapie, qui en fait n'est qu'un moyen adjuvant puisque l'organisme ne peut fixer l'O_2 [138, 143].

— Les cardio-toniques.

— L'évacuation par lavage gastrique du toxique ingéré.
— Des moyens de réanimation divers, parfois même épuration extra-rénale en cas d'anurie [72].

LES TRAITEMENTS ETIOLOGIQUES dans le cas d'infection intestinale ou rénale.

II. LES INDICATIONS

● Dans le cas de méthémoglobinémies acquises.

La *simple suppression de la cause* peut permettre une guérison [6, 138, 142] (obs. n°s 1, 2, 10).

Le plus souvent l'emploi de *corps réducteurs* est indispensable.

Si l'état du malade n'est pas inquiétant, il est préférable d'employer la vitamine C [59, 67, 181].

Ainsi, dans notre observation n° 3, le traitement par vitamine C s'est montré efficace puisque la cyanose a régressé dès le premier jour et que la méthémoglobine est redevenue normale le 3e jour.

Dans l'observation n° 4, la vitamine C a été administrée à la dose de 100 mg/kg. Elle a été un peu moins rapidement efficace : la cyanose a disparu en quelques jours, la méthémoglobine s'est normalisée au bout de 7 jours.

Une cyanose très importante et des signes d'anoxie imposent l'utilisation du *bleu de méthylène* [161].

On peut aussi utiliser le *bleu de méthylène* dans la phase aiguë et la *Vit. C* en traitement d'entretien pendant quelques jours [63]. Les malades de nos observations n°s 5, 6, 7, 8, 9, ont été traités par cette technique :

— La cyanose a disparu rapidement en quelques heures.
— La méthémoglobinémie s'est abaissée rapidement : 1 à 2 jours (obs. n°s 5, 7, 8, 9), sauf dans l'observation n° 6 (8 jours).

Dans les *cas extrêmes* on peut être amené à utiliser des traitements symptomatiques :

oxygénothérapie hyperbare,
exsanguino-transfusion,
toni-cardiaque...

● Au cours de méthémoglobinémies par déficience enzymatique.

Le bleu de méthylène peut être employé dans les poussées aiguës ou en doses discontinues deux fois par semaine per os, car son effet sur la cyanose ne dépasse pas 4 à 5 jours [147]. Il peut entraîner comme inconvénients mineurs une coloration des urines et des troubles digestifs [146].

La vitamine C peut être utile comme traitement d'entretien [143].

● Il n'existe pas de traitement efficace des méthémoglobinémies M puisque, du fait de leur structure, elles sont insensibles aux traitements réducteurs.

III. LES RÉSULTATS

Ils sont habituellement favorables.

● Au cours de *méthémoglobinémies congénitales récessives,* les accès de cyanose sont rapidement jugulés par le traitement. A long terme, la cyanose persiste toute la vie, elle est variable en intensité et diminue souvent avec l'âge [3]. Le pronostic vital n'est pas en jeu [145], le seul élément défavorable est la possibilité d'une atteinte neurologique, tel qu'une débilité mentale [40, 84, 118], mais sans que le rapport de cause à effet soit très nettement établi [94, 118].

● Les *méthémoglobinémies M* ont un pronostic favorable.

● Certains auteurs ont rapporté des cas mortels de *méthémoglobinémies acquises* au cours d'intoxication :

— par eau de puits [43, 65] avant que le traitement par bleu de méthylène ait pu être entrepris;
— après ingestion d'épinards [163];
— après traitement par de fortes doses de sous-nitrate de bismuth [2, 137].

Il semble que, lors de la phase aiguë, la mise en place rapide d'un traitement réducteur diminue dans de grandes proportions le risque vital immédiat, mais il faut tenir compte des autres effets toxiques des produits en cause (hémolyse, atteinte rénale...).

A long terme le pronostic est bon.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS

● Nous rapportons dix cas de méthémoglobinémie du nourrisson recueillis dans la clinique des maladies de la première enfance. Ils concernent des enfants d'une moyenne d'âge de 27 jours (écarts : 10 jours - 45 jours).

- La cyanose constitue le motif d'hospitalisation dans six cas.
- Le taux moyen de méthémoglobine est de 30 % (écarts : 10 % - 58 %) ; une étude enzymatique est effectuée cinq fois, dans un cas le taux de diaphorase est abaissé.
- Un traitement urgent (vit. C et/ou bleu de méthylène) a été nécessaire dans sept cas; dans trois cas la régression a été spontanée.
- L'évolution a toujours été favorable.
- L'étiologie n'a pu être précisée dans tous les cas :
  - Huit observations sont vraisemblablement des méthémoglobinémies acquises :
    - six fois par germes intestinaux nitritogènes, dont deux fois en association possible avec d'autres facteurs (eau, sulfamides, aliments) ;
    - deux fois aucune cause précise n'est retrouvée.
  - Deux observations peuvent être considérées comme des « méthémoglobinémies transitoires ».
- On remarque que six enfants ont un poids de naissance inférieur à 3 kg, dont deux inférieur à 2,500 kg.

● La deuxième partie de ce travail est constituée par une revue générale de la maladie à partir des données de la littérature.

● Au terme de cette étude, quelques éléments nous paraissent importants à souligner :

— La physiopathologie de la maladie et les principaux mécanismes réducteurs de la méthémoglobine sont maintenant bien connus, mais il est vraisemblable qu'il reste à découvrir des systèmes enzymatiques nouveaux, cela expliquerait la négativité des recherches enzymatiques dans quelques cas.

— On est surpris par la fréquence croissante des méthémoglobinémies au cours de la première enfance, surtout en ce qui concerne les méthémoglobinémies acquises (particulièrement au cours de diarrhées). La méthémoglobinémie congénitale demeure une maladie rare.

— L'étiologie n'est pas toujours retrouvée, il semble s'individualiser un nouveau cadre de méthémoglobinémies dites « transitoires ». Cette forme touche principalement le jeune nourrisson de faible poids de naissance, les taux de méthémoglobine y sont peu élevés, les résultats enzymologiques positifs ou négatifs. Elle participe à l'immaturité générale des premiers mois de la vie. Les troubles dans ce cas peuvent n'exister qu'à l'état latent et n'apparaître qu'à l'occasion d'une cause favorisante même minime.

— La symptomatologie de la maladie est dominée par une cyanose caractéristique.

— Le bleu de méthylène et d'une façon moins efficace la vitamine C restent le traitement de choix.

— L'évolution à court terme repose sur un traitement rapide et bien conduit; à long terme, le seul élément péjoratif est lié aux troubles neurologiques, apparaissant au cours des méthémoglobinémies congénitales, qui peuvent être considérés soit comme la conséquence de la méthémoglobinémie, soit comme la traduction d'une tare génétique associée.

Vu : *Le Président de Jury,*
R. SOREL.

Le Président du Conseil de l'Université Paul-Sabatier,
L. LARENG.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 15 février 1971.

CHAPITRE VI

BIBLIOGRAPHIE

[1] Accordi (V.), Gaioni (L.). - Acquired Methemoglobinaemiae caused by well water in infants. *Minerva Pediat.*, 1961, *13*, 1379.

[2] Albahary (C.). — Maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutique et accidentel. Masson et C^ie^, édit., Paris, 1953.

[3] Allimant (H.) et Stoessel (J.). — Méthémoglobinémies congénitales. *Strasbourg Médical*, 1962, *13*, 763.

[4] Angelopoulos, Karalis, Tsoukantas. — Hereditary Methemoglobinemia due to D.P.N.H. methemoglobin reductase deficiency report of a family. *Acta Haemat.*, 1967, *37*, 284.

[5] Aussannaire (M.), Joly (C.), Pohlmann (A.). — Méthémoglobinémie acquise du nourrisson par eau de canalisation urbaine. *La Presse Médicale*, 1968, *76*, n° 36, 1723.

[6] Balmes (J.). — Méthémoglobinémie du nouveau-né par absorption d'eau de puits. *Arch. Franç. de Péd.*, 1954, t. XI, *6*, 651.

[7] Banaschak (H.) et Albert (M.). — Beitrag zur Biochemie der enzymopenischen kongenitalen Methämoglobinämie. *Deutsche Gesundheitswesen*, 1961, *16*, 2445.

[8] Barcroft (H.), Gibson (Q.H.), Harrisson (D.C.). — Familial idiopathic methaemoglobinemia and its treatment with ascorbic acid. *Clin. Se.*, 1939, *18*, 179.

[9] Bartos (H.), Desforges (J.), Ceark (M.). — Erythrocyte D.P.N.H. dependent diaphorase level in infants. *Pediatrics*, 1966, *37*, 991.

[10] Benneck and Hoffmann. — First fatal case of bismuth subnitrate poisoning reported in the litterature. *Munchen. Med. Wehnsehn.*, 1906, *53*, 945.

[11] Bergel (J.P.). — Contribution à l'étude des méthémoglobinémies liées à une infection entérale. A propos de 10 cas au cours d'une épidémie de gastro-entérite à *E. coli* 0127 B 8. *Thèse Méd.*, Paris, 1965, n° 278.

[12] Bernard (J.), Najean (Y.), Scialan (C.) et Tanzer (J.). — Les manifestations aiguës du déficit en G. 6 P.D. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1964, *115* (5), 439.

[13] Bernard (J.) et Ruffié (J.). — Hématologie géographique.

[14] Betke (K.), Baltz (A.), Maas (V.). — Utilization von galaktose durch erythrocyten menschlicher Negebarener. *Z. Kinderheilk.*, 1960, *84*, 226.

[15] Betke (K.). — Hämoglobin M : typen und ihre differenzierung hämoglobin Colloquium. *Wien*, 1962, *39*, 47. G. Thiene Stuttgart.

[16] Betke (K.), Kleihauer (E.). — Hämoglobinaurolien in der deutschen beuölkerung. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1962, *92*, 1316.

[17] Betke (K.), Steim (H.), Tonzo (O.). — Untersuchung einer familie mit kongenitaler methämoglobinämie. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1962, *87*, 85.

[18] Betke (K.) und Rau (H.). — Zur forage der neigung junger Saüglinge an Methämoglobinamien zur erkranken. *Arch. Kinderheilk.*, 1952, *145*, 195.

[19] Betke (K.), Kleihauer (E.), Gartner (Ch.), Schebe (G.). — Vermidnderung von methämoglobinreduktion, diaphoraseaktivität rind flavinen in erythrozyten junger säuglinge. *Arch. Kinderheilk.*, 1964, *170*, 66.

[20] Beutler (E.). — The hemolytic effet of primaquine and related compounds. *Blood*, 1959, *14*, 103.

[21] Beutler (E.) and Baluda (M.). — Methemoglobine reduction studies of the interaction between cells population and the role of methylene blue. *Blood*, 1963, *22*, 323.

[22] Beutler (E.) and Yeh (M.K.Y.). — Erythrocyte glutatione reductase. *Blood*, 1963, *21*, 573.

[23] Beutler (E.), Yeh (M.), Fairbands (V.F.). — The normal human female as a mosaic of X chromosome activity. Studies using the gene for G. 6 P.D. Deficiency as a marker. *Proc. Nat. A. C.*, 1962, *48*, 9.

[24] Bleuler (P.). — A propos d'un cas de méthémoglobinémie par ingestion d'eau de puits chez le nourrisson. *Thèse Méd.*, Toulouse, 1956, n° 44.

[25] Bloch (A.). — More an infantile Methemoglobinemia due to Benzocaïne suppository. *J. Pediatr.*, 1965, *67*, 509.

[26] Bloom (G.E.) et Zarkowsy (H.S.). — Hétérogénéité du défaut enzymatique de la méthémoglobinémie congénitale. *New Engl. J. Med.*, 1969, *281*, n° 17, 919.

[27] Bodansky (O.). — Mechanism of action of methylene blue in treatment of methemoglobinemia. *J.A.M.A.*, 1950, *142*, 923.

[28] Bonnet (J.). — La méthémoglobinémie du nourrisson par ingestion d'eau de puits. *Thèse Méd.*, Paris, 1954, n° 138.

[29] Bor, Masopust (J.). — Kongenitalni methemoglobinemia. *Acta Unov. Carol.* (*Med.*), 1964, *10*, 75.

[30] Borghetti (A.) et al. — Metabolic aspects of the erythrocytes in congenital methemoglobinemia. Absence of dependent D.P.N.H. and T.P.N.H. diaphorases. *Giornale di Clinica Médica*, 1961, *42*, 15.

[31] Bouissou (H.), Claverie (P.), Bielsa (R.), Levy (P.). — Méthémoglobinémie du nourrisson par ingestion d'eau de puits. *Toulouse Médical*, 1956, *3*, 239.

[32] Boulez (N.), Courtieu (A.L.), Botta (J.M.). — Problèmes soulevés par une épidémie de gastro-entérite infantile à *Escherichia coli* dans une collectivité de nourrissons et d'enfants. *Pédiatrie*, 1961, 16, *2*, 167.

[33] Brouet (G.), Marche (J.). — Accidents thérapeutiques liés à l'emploi des sulfones. *Thérapie*, 1951, *6* (4 bis), 332.

[34] Bucklin (R.), Myint (M.K.). — Fatal methemoglobinemiae due to well water nitrates. *Ann. Intern. Med.*, 1960, *52*, 703.

[35] Buisine et Herbaux. — Cyanose du nourrisson par ingestion d'eau de puits. *J. Sc. Méd. de Lille*, 1953, *71*, 301.

[36] Caillé (B.) et Héroin (Cl.). — Méthémoglobinémie de mécanisme inconnu au cours de diarrhées chez le prématuré et le nourrisson. *Journ. de Pédiat.*, Paris, 1969, 324.

[37] Caldera. — Les cyanoses permanentes du nourrisson. *Revue du Prat.*, 1957, 8, *31*, 3463.

[38] Camberlein (Y.H.). — Intoxication par poisons méthémoglobinisants chez l'enfant. *Thèse Méd.*, Paris, 1968, n° 59.

[39] Cavalieri (S.), Garofalo (E.), Mantovanelli (S.), Mastella (G.). — Methemoglobinemia congenita familiare con oligofrenia i idrocephalo interno ex Yacuo. *XXIX^e Cong. Soc. Ital. di Ped.*, 1963, 5 ch., vol. II.

[40] Cawein (M.), Behlen (Ch.), Lappat (E.J.), Cohn (J.E.). — Hereditary diaphorase deficiency and methemoglobinemia. *Arch. Int. Med.*, 1964, *113*, 578.

[41] Cech (M.), Tuma (J.), and Zizlavsky (V.). — Enterogenie autotoxic methemoglobinemia in an infant (Stokvis, Talma Syndrome). *Cesk. Pediat.*, 1964, *19*, 619.

[42] Chaptal (J.) et Collab. — Méthémalbuminémie : 2 observations. *Arch. Franç. Péd.*, 1970, n° 7, 758.

[43] Choremis (C.), Kiriakides (B.) et Zannon (L.). — Méthémoglobinémie chez un nourrisson de 34 jours par les nitrates d'eau de puits. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1952, *9*, 169.

[44] Cihova (H.) and al. — Microflora of dried milk and maethemoglobinemia of infants. *Cesk. Hyg.*, 1965, *10*, 598.

[45] Codounis (A.), Loucatos (G.) et Loutsides. — La nouvelle maladie héréditaire du sang : la cyanose méthémoglobinémique héréditaire. In *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1947, *30*, 599.

[46] Codounis (A.). — La cyanose méthémoglobinémique héréditaire, nouvelle maladie génotypique du sang. *Le Sang EXX*, 1949, 195.

[47] Codounis (A.). — Cyanose méthémoglobinémique héréditaire : entité morbide du globule rouge autonome bien définie. Etude génétique, chimique et humorale. *Sang*, 1951, *22*, 525.

[48] Codounis (A.), Loucatos (G.) et Loutsides. — Nouvelles preuves sur l'hérédité de la cyanose méthémoglobinémie héréditaire. In *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1951, *34*, 84.

[49] Codounis (A.). — Le syndrome clinico-biologique de la cyanose méthémoglobinémique héréditaire. *Semaine des Hôpitaux Paris*, 1952, *28*, 3876.

[50] Codounis (A.). — Hereditary methemoglobinemie cyanosis. *Brit. Med. J.*, 1952, *2*, 368.

[51] Codounis (A.). — Sur le mode de transmission de la tare morbide dans la cyanose méthémoglobinémique héréditaire. *Vie Méd.*, 1955, *36*, 19.

[52] Codounis (A.). Les cyanoses méthémoglobinémiques. *Revue Médicale du Moyen-Orient*, 1958, *15*, 294.

[53] Codounis (A.). — Nosologie des méthémoglobinémies. *Presse Médicale*, 1965, *73*, 2359.

[54] Cohen, — Contribution à l'étude des méthémoglobinémies chez l'enfant. *Thèse Méd.*, Paris, 1969, n° 1188.

[55] Comly (H.H.). — Cyanose chez le nourrisson due aux nitrates d'eau de puits. *J. Am. Med. Ass.*, 1945, *129*, 112.

[56] Corradini (Hb.) and al. - Out break of methemoglobinemia in premature nursery caused by poisonning with a dye for marking diapers. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao-Paulo*, 1965, *20*, 304.

[57] Croizat (P.), Bonnet (P.), Faure-Gilly (S.) et Pouzet (J.). — Cyanose congénitale et familiale par méthémoglobinémie. *Lyon Méd.*, 1951, *185*, 319.

[58] Dauchy. — Biosynthèse de l'hémoglobine. Aspects chimiques et génétiques. *Gaz. Méd. Franç.*, 1966, I, *4*, 1583.

[59] Deltombe, Juif, Lausecker. — A propos d'un cas de méthémoglobinémie. *Pédiatrie*, 1951, *6*, 961.

[60] De Traverse (P.M.) et Coquelet (M.L.). — Diagnostic biologique des cyanoses congénitales et détection de l'hémoglobine M. *Ann. Biol. Clin.*, 1961, *19*, 303.

[61] Di Matteo (J.), Picard (R.), Dunet (R.), Josso-Mulstein (N.). — Congénital méthémoglobinémie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1960, *76*, 621.

[62] Evelyn (Ka) and Malloy. — Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a single sample of blood. *J. Biol. Chem.*, 1938, *126*, 655.

[63] Fandre (M.), Coiffin (R.), Dropst (G.), Bergel (J.P.). — Epidémie de gastro-entérite à *Escherichia coli* 0127 B 8. *Arch. Franç. Péd.*, 1962, *19*, 1129.

[64] Farriaux (J.P.). — Les méthémoglobinémies toxiques. *Revue de Pédiatrie*, 1967, *2*, 125.

[65] Ferrant (M.). — Methemoglobinemia, two cases in newborn infants caused by nitrates en well water. *The Journal of Pediatrics*, 1946, *29*, 585.

[66] Ferrant (M.) et Dartevelle (R.). — Méthémoglobinémie d'origine digestive comme cause de cyanose chez le nourrisson. *Rev. Méd. de Louvain*, 1947, n° 22.

[67] Ferrant (M.) et Heiderweirt. — Méthémoglobinémie du nourrisson par nitrates d'eau de puits. *Arch. Franç. de Péd.*, 1951, *8*, 255.

[68] Fialkow (Pj), Browder (Ja), Sparkes (Rs), Motulsky (A.G.). — Mental retardation in methemoglobinemia due to diaphorase deficiency. *New Engl. J. Med.*, 1965, *273*, 840.

[69] Fish (Ro), Eldon (Md) and Berglund (B.). — Methemoglobin in a hospital nursery. *J.A.M.A.*, 1963, *185*, 160.

[70] Fontan (A.), Verger (P.), Battin (J.J.), Guillard (Jm), Mortureux (Y.), Alberty (J.). — Méthémoglobinémie par eau de puits. *Journal de Méd. de Bordeaux*, 1966, *143*, 1442.

[71] François. — Cas de cyanose congénitale sans cause apparente. *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.*, 1844, *4*, 698.

[72] Fréjaville (Jp). — Méthémoglobinémies toxiques. *Gazette Méd. de Fr.*, 1969, n° 18.

[73] Frezal (J.). — Méthémoglobinémies congénitales. *Journées pédiatriques Paris*, Impr. Lanond, 1959, 161.

[74] Frezal (J.), Lamy (M.) et Rey (J.). — Hémolyse médicamenteuse aiguë et déficit en glucose 6 P.D. *Sang et intoxications*, AGEMP, édit., Paris, 1963.

[75] Garofalo (E.), Mastella (G.), Zardini (V.). — Nuova osservazione di metemoglobinemia congenita da deficit enzimatico con grave cerebrapatia. *Acta Paed. Latina*, 1966, *19*, 89.

[76] Gaultier (M.), Fournier (E.), Gervais (P.). — La réaction de réduction de la méthémoglobine par le bleu de méthylène. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1964, *115*, 451.

[77] Gerald (Ps), Cook (Cd), Diamond (Lk). — Hemoglobin M. *Science*, 1957, *126*, 300.

[78] Gerald (Ps). — The electrophoretic and spectroscopie characterization of Hemoglobin M. *Blood*, 1958, *13*, 936.

[79] Gerald (Ps), Efron (Ml). — Chemical studies of new varieties of hemoglobins M. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1961, *47*, 1758.

[80] Gervais (P.) et Prieur (F.). — L'hémolyse médicamenteuse aiguë avec déficit globulaire en G. 6 P.D. *Ann. Méd. lég.*, 1962, *42*, 547.

[81] Gibson (Qh). — The reduction of methaemoglobin by ascorbic acid. *Biochem. Journal*, 1943, *37*, 615.

[82] Gibson (Qh) and Harrisson (Dc). — Familial idiopatic methaemoglobinemia. *Lancet*, 1947, *2*, 941.

[83] Gibson (Qh). — The reduction of methemoglobin in red blood cells and studies on the cause idiopathic methaemoglobinemia. *Biochem. J.*, 1948, *42*, 13.

[84] Gibson (R.). — Familial idiopathic methemoglobinemia associated with oligophrenia. *Am. J. Ment. Defic.*, 1956, *61*, 207.

[85] Giraud (G.), Latour (H.), Levy (A.) et Barjon (P.). — Les méthémoglobinémies d'origine toxique. *Montpellier Méd.*, 1955, *98*, 449.

[86] Giraud (G.), Latour (H.), Puech (P.), Dermenghen (M.) et Olivier (Mg). — Méthémoglobinémie congénitale associée à une sténose mitrale. *Montpellier Méd.*, 1959, *55*, 57.

[87] Goluboff (N.) and Wheaton (R.). — Methylene Blue induced cyanosis and acute anemia complicating treatment of methemoglobinemia. *J. Pediat.*, 1961, *58*, 86.

[88] Goulon (M.), Nouailhat (F.), Gadjos (Ph.). — Sur un cas de méthémoglobinémie acquise avec coma traité par oxygénothérapie hyperbare et Bleu de méthylène. *Revue de Neurologie*, 1966, *5*, 376.

[89] Goulon (M.), Brouet (G.), Cara (M.), Péquignot (H.). — Indications de l'oxygénothérapie hyperbare. *P.M.*, 1967, 75, *26*, 1347.

[90] Gourdin (Dominique). — Le cycle des pentoses de l'érythrocyte en présence de Bleu de méthylène. *Centre d'hémotypologie du C.N.R.S. Toulouse.*

[91] Hansen (Ha), Jagenburg (Or) and Johanson. — Studies on an abnormal hemoglobin causing hereditary congenital cyanosis. *Acta Paed.*, 1960, *49*, 503.

[92] Harley (Jd) and Robin (H.). — The effect of the nitrite ion on intact human erytrocytes. *Blood*, 1962, *20*, 710.

[93] Harley (Jd) and Robin (H.). — Role of the pentose phosphate pathway in the regulation of methaemoglobinaemia. *Nature*, 1963, *198*, 397.

[94] Hartleys, Fischer, Heidt. — Un nouveau cas de méthémoglobinémie congénitale récessive liée à un déficit en diaphorase. *Arch. Fr. Péd.*, 1964, *21*, 1197.

[95] Hayashi (A.), Shimizu (A.), Yamamura (Y.), Watari (H.). — Hemoglobin M: identification o Iwate Boston and saskatoon variants. *Science*, 1966, *152*, 207.

[96] Hegesh (E.). — New method for determining ferrihemoglobin reductase (NADH methemoglobin reductase) in erythrocytes. *The J. of Lab. and Clin. Med.*, 1968, *72*, 339.

[97] Hejnowiez (H.) and al. — Contribution to the problem of toxic methaemoglobinemia after driwking of well water. *Wiard. Lek.*, 1968, *21*, 601.

[98] Hiller (P.). — The molecular basis of the pathogenicity of abnormal hemoglobins. *Blood*, 1965, *25*, 110.

[99] Holscher (Pm), Matzschka (J.). — Methämoglobinämie bei jungen saünglingen durch nitrithaltigen spinat. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1964, *89*, 1751.

[100] Horlein (H.) und Weber (C.). — Über chronische familiäre methamoglobinamie und cine neue modification des methaemoglobins. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1948, *73*, 476.

[101] Huennekens (Fm), Caffrey (Rw), Basford (Re), Gabrio (B.W.). — Erythrocyte metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1957, *227*, 253.

[102] Huennekens (Fm), Caffrey (Rw), Gabrio (B.W.). — The election transport sequence of methemoglobine reductase. *Ann. New-York Acad. Sc.*, 1958, *75*, 167.

[103] Kravitz (H.), Elegant (L.), Kaiser (E.) and Kagan (B.). — Methemoglobin values in prematures and matures infants and children. *Am. J. Dis. Child.*, 1956, *1*, 96.

[104] Jaffe (E.R.). — The reduction of methemoglobin in erythrocytes of a patient with erythrocytes G. 6 P.D. deficiency and normal individuals. *Blood*, 1963, *21*, 561.

[105] Jaffe (E.R.), Heller (P.). — Methemoglobinemia in man. In progress in hematology. *Moore and Brown*, 1964, *4*, 48.

[106] Jean (R.), Mathieu, Daudé (P.), Meylan (F.), Astruc (J.) et Rey (J.M.). — Méthémalbuminémie : 2 observations. *Ann. Péd.*, 1970, *46*, n° 6/2, 126.

[107] Johnson (R.R.), Navone (R.) and Larson (E.L.). — An unusual epidemie of methemoglobinemia. *Pediatrics*, 1963, *31*, 222.

[108] Joly (J.B.), Huault (G.), Fabiani (P.) et Thieffry (S.). — Traitement de 6 cas de méthémoglobinémie toxique de l'enfant. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1966, *117*, 1177.

[109] Jones (R.T.), Coleman (R.D.), Heller (P.). — The chemical structure of hemoglobin M Iwate (M Kankakee). *Fed. Proc.*, 1964, *23*, 173.

[110] Josephson (Am), Weinstein (H.G.), Yakulis (V.J.), Singer (I.), Heller. — A new variant of hemoglobin M disease, hemoglobin M Chicago. *J. Lab. Clin. Med.*, 1962, *59*, 918.

[111] Josso Muhlstein (N.). — Contribution à l'étude des méthémoglobinémies congénitales. *Thèse Méd.*, Paris, 1960.

[112] Kaplan (Jc). — Méthode de mesure rapide du taux de méthémoglobinémie dans les globules rouges. *Rev. Fr. Etud. Cliniq. et Biolog.*, 1965, *10*, 856.

[113] Kaplan (Jc). — Les systèmes d'oxydo-réduction du G.R. et leurs anomalies. *Nou. Rev. Franç. d'Hématologie*, 1966, *6*, 809.

[114] Kaplan (Jc), Labie et Schapira (G.). — Les méthémoglobinémies. *E.M.C. Sang*, 1969, 13007 D 10.

[115] Kaplan (Jc), Nicolas (A.M.), Hanzlickova-Leroux (A.) et Beutler (E.). — Un test de dépistage pour la détection rapide de la déficience de la N.A.D.H. diaphorase érythrocytaire. *Blood*, 1970, *36*, n° 3, 330.

[116] Knoteck (Z.) and Schmidt (P.). — Pathogenosis, incidence and possibilities of preventing alimentary nitrate methemoglobinemia in infants. *Pediatrics*, 1964, *34*, 78.

[117] Knoteck (Z.) and Schmidt (P.). — La méthémoglobinémie d'origine alimentaire. *Méd. et Hyg.*, 1965, *705*, 953.

[118] Lamy. — La méthémoglobinémie congénitale récessive. *Nouv. Revue Fr. Hém.*, 1963, *3*, 105.

[119] Laubry-Hillemand et Cottet. — Cyanose et poly-glob. d'origine nitro-bismuthique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1934, 561.

[120] Lian (C.), Frumuzan (P.) et Sassier. — Méthémoglobinémie congénitale et familiale. Action favorable de l'acide ascorbique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, *11*, 1119.

[121] Litarzeck, Aubert, Cosmulesco, Cormanesco. — Cyanose congénitale par méthémoglobinémie. *Le Sang*, 1930, IV, 188.

[122] Lo (S.S.), Hitzig (W.H.) et Marti (Mr). — Méthémoglobinémie héréditaire due à la déficience en diaphorase. Rapport d'un cas d'hétérozygote avec cyanose après la naissance. *Acta Haemat.*, 1970, *43*, 177.

[123] Lockart (A.), Scebat (L.) et Lenègre (J.). — A propos de deux observations de cyanose congénitale. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1962, *113*, 877.

[124] Lucet (P.), Jarlier (H.), Nouaille (J.). — Un cas de méthémoglobinémie récessive. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1963.

[125] Marcus and Joffre. — Nitrate methemoglobinemia. *New England J. Med.*, 1949, *240*, 1599.

[126] Marshall and Walsh. — On the cyanosis from sulfanilamide. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1937, *61*, 140.

[127] Marti (Hr), Dorta (T.), Deubelbeiss. — Familiäre methämoglobinämie durch diaphorasem angel: Line dritte schweizer sippe. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1966, *96*, 355.

[128] Mastella (G.), Buffati (G.), Mantovanelli (S.). — La methemoglobina nei prematuri e nei mati a termine nel corso del 1° anno di vita e nei talassemici. *Lattante*, 1966, *37*, 49.

[129] Müller (J.), Murawski (K.), Szymanowska (Z.), Koziorowski (A.), Radwan (L.). — Hereditary deficiency of $NADPH_2$ Methemoglobin reductase. *Acta Med. Scand.*, 1963, *173*, 243.

[130] Murawski (K.), Szymanowska (Z.), Kozlowska (J.). — A new variant of abnormal methaemoglobin, hemoglobin Radom. *Biochim., Biophys. Acta*, 1963, *69*, 442.

[131] Niemann (F.), Pierson (M.) et Lascombes (E.). — Cyanose par ingestion d'eau de puits. *Arch. Fr. Pédiat.*, 1952, *9*, 1-2.

[132] Niemann (N.), Dreyfus (J.C.), Pierson (M.), Ducas (J.) et Stoessel (J.M.). — La méthémoglobinémie congénitale et récessive. *Rev. Franç. Et. Clin. et Biol.*, 1963, *8*, 757.

[133] Niemann (N.), Pierson (M.), Manciaux (M.), Vert (P.) et Ducas (J.). — Méthémoglobinémies congénitales. *Méd. Infant.*, 1965, *72*, 93.

[134] Niemann (N.), Streiff (C.), Marchal (B.), Kiffer (B.), Genetet et Pierson (M.). — Méthémoglobinémie aiguë du nourrisson traitée par oxygénothérapie, hyperbare et exsanguino-transfusion. *Ann. Méd. Nancy*, 1967, *7*, 1130.

[135] Pauling (L.), Itano (Ha), Singer (S.). — Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science*, 1949, *110*, 543.

[136] Pedrinazzi (Re) et coll. — Enquête génétique sur deux souches familiales présentant une méthémoglobinémie congénitale par déficit en diaphorase I. *Minerva Péd.*, 1969, *21*, 800.

[137] Piedelièvre (R.) et Derobert (L.). — Intoxication mortelle par ingestion de sous-nitrate de bismuth. *Ann. de Méd. Lég.*, 1950, *4*, 221.

[138] Piéplu (J.) et coll. Cyanose d'origine toxique: la méthémoglobinémie. A propos d'une observation. *Journ. de Méd. de Caen*, 1968, *3*, 11.

[139] Polonovski (M.), Boulanger (P.), Marchebœuf (M.) et Roche (J.). — Biochimie Médicale. Masson, édit., 1962.

[140] Polonowski (C.), Colin (J.). — Explor. biolog. en péd., Paris, 1963, 159.

[141] Raybaud (C.), Pierron (H.), Orsini (A.). — Les méthémoglobinémies acquises du nourrisson et de l'enfant. *Méd. Infant.*, 1967, *74*, 27.

[142] Richard (J.). — Méthémoglobinémie par ingestion d'eau de puits. *Arch. Fr. de Péd.*, 1951, *8*, n° 5, 519.

[143] Richard (J.). — La méthémoglobinémie par eau de puits. *Revue du Prat.*, 1953, *3*, 1963.

[144] Richard (J.) et Moinet (J.). — A propos d'un cas de méthémoglobinémie de type récessif: cyanose des premiers jours chez un hétérozygote. *Pediatrics*, 1964, *19*, 329.

[145] Richard (J.), Moinet (J.) et Chevalier (V.). — Etat actuel des connaissances sur les méthémoglobinémies congénitales. *Sem. Hôp.*, 1966, *42*, 2359.

[146] Richard (J.). — La méthémoglobinémie congénitale. *Actualité métabolique en Péd.*, 2e série, 1968, Doin, édit., 97.

[147] Richard (J.). — Les méthémoglobinémies. *Revue du Prat.*, 1968, *18*, n° 30, 4463.

[148] Richard (J.) et Moinet (J.). — Dosage de la N.A.D.H. 2 méthémoglobine réductase par la méthode de Hegesh. *Pédiatrie*, 1969, *24*, 988.

[149] Ronconi (G.), Ferracin (G.). — Methemoglobinemia congenita di tipo recessivo da deficit di diaforasi con oligofrenia. *Riv. Clin. Pediat.*, 1964, *74*, 152.

[150] Rosa (J.), Schapira (G.). — Les méthémoglobinémies par anomalie de structure de la globine. Hémoglobinose M. *Sem. Hôpit. Paris*, 1966, *42*, 2004.

[151] Rosa (J.), Labie (D.), Schapira (G.). — Les anémies hémolytiques par troubles corpusculaires avec hémoglobinopathie. *Ann. Bio. Clin.*, 1967, *25*, 527.

[152] Schapira (G.) et Nordmann (Y.). — Les méthémoglobinémies. *Cahiers du Collège de Médecine*, 1968, *9*, 123.

[153] Schuphan (W.). — Der nitratgehalt von spinat in beziehung zur methämoglobinämie der saüglinge. *Zschr. F. Ernährung-Swissensch.*, 1965, *6*, 207.

[154] Scott (Em.). — Cyanosis caused by methemoglobinemia. *Am. J. Dis. Children*, 1949, *78*, 77.

[155] Scott (Em.) and Hoskins (D.D.). — Hereditary methemoglobinemia in alaskans Eskimos and Indians. *Blood*, 1958, *13*, 795.

[156] Scott (Em.) and Griffith (I.V.). — Hie enzymatic defect of hereditary methemoglobinemia diaphorase. *Biochim., Biophys. Acta*, 1959, *34*, 584.

[157] Scott (Em.). — The relation of diaphorase of human erythrocytes to inheritance of methemoglobinemia. *J. Clin. Invest.*, 1960, *39*, 1176.

[158] Scott (Em.), Duncan (Iw.), Ekstrand (V.). — The reduced pyridine nucleotide deshydrogenase of human erythrocytes. *J. Biol. Chem.*, 1965, *240*, 481.

[159] Sievers (R.F.) and Ryon (J.B.). — Congenital idiopathic methemoglobinemia. *Arch. Int. Méd.*, 1945, *76*, 299.

[160] Simon (C.). — Über vonkommen; Pathogenese und Moglichkeiten zur prophylaxe der durch nitrit verunsachten Methämoglobinämie. *Z. Kinderheilk.*, 1964, *91*, 124.

[161] Simon (Claus). — Intoxication par les nitrites après ingestion d'épinards. *Arch. Franç. Péd.*, 1966, *23*, 231.

[162] Singer (K.). — Hereditary hemolytic disorders associated with abnormal hemoglobins. *Am. J. Med.*, 1955, *18*, 633.

[163] Sinios (A.) et Wodsak (W.). — Méthémoglobinémie aux épinards. *Méd. Prat.*, 1966, *22*, 12.

[164] Smith (R.F.), Wheeler (T.) et Graybiel. — Méthémoglobinémie héréditaire; une étude familiale avec étude de l'état redox de la myoglobine. , 1970, *126*, n° 1, 28.

[165] Steinberg (Jb) and Zepernick (R.G.). — Methemoglobinemia during anesthesia. *J. Pediat.*, 1962, *61*, 885.

[166] Stoessel (Jm). Les méthémoglobinémies congénitales : études biologique et génétique d'une famille. *Thèse Méd.*, Nancy, 1962.

[167] Stokvis. — Zur casuistik der autotoxischen enterogenen cyanosen. *Internat. Beitr. Z. Inn. Med.*, 1902, *1*, 597.

[168] Stossel (Tp) and Jennings (A.B.). — Failure of methylene blue to produce methemoglobia in vivo. *Am. J. Clin. Path.*, 1966, *45*, 600.

[169] Strauch (B.), Buch (W.), Grey (W.) et Laub (D.). — Traitement de la méthémoglobinémie secondaire à un traitement au nitrate d'argent. *New England J. Med.*, 1969, *281*, 257.

[170] Talma (S.). — Intraglobulare methämoglobinämie bein menschen. *Berliner Klin. Wschr.*, 1902, *37*, 865.

[171] Tordeus. — *La clinique*, 1889, *3*, 112. *J. de Méd. Chirur. et Pharm.*, Bruxelles, 1889, 33.

[172] Toussaint (W.), Selenka (F.). — Formation de méthémoglobinémie chez le jeune nourrisson. *Mschr. Kinderh.*, 1970, *118*, n° 6, 282.

[173] Townes (Pl) and Lovell (Gb). — Hereditary methemoglobinemia : a new variant exhibiting dominant inheritance of methemoglobin. *Blood*, 1961, *18*, 18.

[174] Townes (Pl) and Morisson (M.). — Investigation of the defect in a variant of hereditary methemoglobinemia. *Blood*, 1962, *19*, 60.

[175] Traverse (Pm de), Coquelet (Ml). — Biological diagnosis of cyanoses and detection of hemoglobin M. *An. de Biol. Clin.*, 1961, *19*, 303.

[176] Van Assendendelft (Ow), Zijlstra. — The formation of haemoglobin using nitrites. *Clin. Chim. Acta*, 1965, *11*, 571.

[177] Van Den Bon (P.). — Deux cas de méthémoglobinémie chez des nourrissons provoqués par des sulfamides en suppositoires. *Ann. de Péd.*, 1956, *32*, 3564 P, 468.

[178] Verger (P.) et Mullon (M.). — Méthémoglobinémie par absorption d'eau de puits. *Arch. Fr. Péd.*, 1960, *17*, 1, 122.

[179] Verger (P.), Guillard (Jm), Sandler (R.) et Merlio (M.). — Méthémoglobinémie acquise du nourrisson par eau de canalisation urbaine. *J. Méd. Bordeaux*, 1966, *143*, 1257.

[180] Vigil (J.). — Nitrates in municipal waters supply cause methemoglobinemia in infants. *Pub. Health Rep.*, 1965, *80*, 1119.

[181] Villey (R.) et Signoret (C.). — Méthémoglobinémie d'origine alimentaire au cours d'une diarrhée du nourrisson. *J. Méd. Caen*, 1968, *3* (2), 89.

[182] Werner (U.), Thal (W.), Wuttke (W.D.). — Schwerte und letal verlanfende methämoglobinämien durch nitrathaltiges Brunnenwasser bei jungen saüglingen. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1965, *90*, 124.

[183] Worm (J.). — Methaemoglobinaemi ved enteritis hos et spaedborn med Turner's syndrom. *Ugeskr. laeg.*, 1964, *126*, 1331.

[184] Zanesco (L.). — Gastro-enterite da Escherichia coli con Methemoglobinemia. *Minerva Pediat.*, 1964, *16*, 1012.

[185] Zipursky (A.), Brown (E.J.), Levine (G.B.) and Israels. — Erythrocyte diaphorase activity in the new born. *Amer. J. Dis. Child.*, 1962, *104*, 156.

[186] Les méthémoglobinémies toxiques, l'enquête. *Vie Médicale*, 1970, *51*, 3291.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — INTRODUCTION. 13

» II. — HISTORIQUE. 15

» III. — OBSERVATIONS. 17

» IV. — COMMENTAIRES. 45

1. STRUCTURE DE LA MÉTHÉMOGLOBINE. . . . 45

2. MÉTABOLISME DE LA MÉTHÉMOGLOBINE. . 48

3. ETIOPATHOGÉNIE ET CLASSIFICATION DES MÉTHÉMOGLOBINÉMIES. 52

4. ETUDE CLINIQUE. 63

5. ETUDE BIOLOGIQUE. 67

6. TRAITEMENT ET EVOLUTION. 75

CHAPITRE V. — CONCLUSIONS. 79

» VI. — BIBLIOGRAPHIE. 81